

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de pediatría



**EFICACIA Y FARMACOCINÉTICA DEL
OMEPRAZOL INTRAVENOSO PARA LA
PROFILAXIS DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA Y
EL REFLUJO GASTROESOFÁGICO
EN NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO**

TESIS DOCTORAL
MARIA JOSÉ SOLANA GARCÍA
MADRID 2014

A mi hijo, a mi marido.

A mi familia.

Agradecimientos

Al Dr. Jesús López-Herce Cid por por la dirección de esta tesis, su apoyo, sus consejos y por animarme a comenzar y finalizar este proyecto. Por su paciencia, su capacidad para transmitir sus conocimientos y todo el esfuerzo puesto en la realización de esta tesis.

A César Sánchez, Helena Colom y Cecilia Manzanares por su colaboración y sus enseñanzas imprescindibles para la realización de esta tesis.

A los médicos del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por su ayuda y por su profesionalidad.

A las enfermeras del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón sin cuya participación habría sido imposible realizar este proyecto que ha contribuido a mejorar nuestra práctica clínica.

A los pacientes y a sus padres que han participado generosa y desinteresadamente en este estudio.

A Jose María Bellón del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital General Universitario Gregorio Marañón por todo el trabajo desarrollado para obtener estos resultados.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1 HEMORRAGIA DIGESTIVA EN NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO	6
1.2 REFLUJO GASTROESOFÁGICO.....	36
2. HIPÓTESIS.....	50
3. OBJETIVOS	51
3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES	51
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	51
4. MÉTODOS.....	52
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA UCIP DEL HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN.....	52
4.2. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	52
4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	53
4.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	52
4.5. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO PRINCIPAL	55
4.5.a PROTOCOLO DE COLOCACIÓN DE LA Sonda DE IMPEDANCIA ...	59
4.5.b ANÁLISIS DE LOS DATOS Y ESTUDIO ESTADÍSTICO DEL ESTUDIO PRINCIPAL	64
4.6 METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS SECUNDARIOS.....	73
5. PACIENTES	75
6. RESULTADOS	77
6.1. RESULTADOS DEL ESTUDIO PRINCIPAL.....	77
6.1.a. PH GÁSTRICO Y HEMORRAGIA DIGESTIVA	77
6.1.b.FARMACOCINÉTICA POBLACIONAL DEL OMEPRAZOL	

INTRAVENOSO EN NIÑOS CRÍTICOS	83
6.1.c. REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS CRÍTICOS.....	95
6.2 RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SECUNDARIOS.....	105
6.2.a COMPARACIÓN DEL PH GÁSTRICO MEDIDO POR PHMETRÍA Y POR TIRAS DE PAPEL TORNASOL	105
6.2.b ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES HEMODINÁMICAS PRODUCIDAS POR LA ADMINISTRACIÓN DE OMEPRAZOL INTRAVENOSO	108
6.2.c ESTUDIO DE LA INFECCIÓN NOSOCOMIAL ASOCIADA AL OMEPRAZOL	110
7. DISCUSIÓN.....	111
7.1 ESTUDIO PRINCIPAL	111
7.1.a RELACIÓN DEL PH GÁSTRICO CON LA HEMORRAGIA DIGESTIVA.....	111
7.1.b FARMACOCINÉTICA DEL OMEPRAZOL INTRAVENOSO.....	115
7.1.c REFLUJO GASTROESOFÁGICO.....	125
7.2 ESTUDIOS SECUNDARIOS.....	130
7.2.aCOMPARACIÓN DEL PAPEL TORNASOL Y LA IMPEDANCIA INTRALUMINAL PARA LA MONITORIZACIÓN DEL PH GÁSTRICO.....	130
7.2.b EFECTOS HEMODINÁMICOS DEL OMEPRAZOL INTRAVENOSO..	132
7.2.c INFECCIÓN NOSOCOMIAL ASOCIADA AL USO DE OMEPRAZOL .	134
8. CONCLUSIONES	137
8. BIBLIOGRAFÍA	140
9. ANEXO 1. PUBLICACIONES DEL ESTUDIO	176

1. INTRODUCCIÓN

1.1 HEMORRAGIA DIGESTIVA EN NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

1.1.a Incidencia e importancia

La hemorragia digestiva (HD) es una complicación importante en los pacientes en estado crítico. En los adultos ingresados en unidades de cuidados intensivos la incidencia oscila entre el 0,6 y el 48 % de los casos según el tipo de pacientes y los criterios diagnósticos utilizados, aunque casi el 100 % de los pacientes presentan anomalías endoscópicas de la mucosa digestiva (1,2).

En niños en estado crítico la prevalencia varía entre el 6 % y el 43 %, aunque las cifras de hemorragia clínicamente significativa son inferiores (1,6 % a 5,3 %) (3).

La presencia de HD en el paciente crítico aumenta significativamente la mortalidad, tanto en adultos como en niños (1,4,5). La causa de la muerte no suele ser debida directamente a la hemorragia sino al agravamiento del fallo multiorgánico (6).

La HD puede producir inestabilidad hemodinámica o requerir transfusión de hemoderivados lo que incrementa el riesgo de infección de los enfermos (1).

En los últimos años, la incidencia de hemorragia digestiva secundaria a la aparición de úlceras de estrés ha disminuido de forma significativa, probablemente debido a la mejora en los cuidados de los pacientes críticos, los tratamientos profilácticos y la nutrición enteral (7).

1.1.b. Etiología

Las lesiones agudas de la mucosa gástrica (LAMG) son la causa más frecuente de HD en los pacientes críticos. Las LAMG son erosiones superficiales de la mucosa del estómago y duodeno de pequeño tamaño, generalmente múltiples, que afectan al epitelio glandular sin llegar a la muscularis mucosa. Microscópicamente las lesiones se caracterizan por una pérdida focal del epitelio superficial, necrosis coagulativa de la mucosa y hemorragia (8).

El origen de estas lesiones es un insulto hipóxico-isquémico de la mucosa gástrica, tras el cual aparecen áreas focales de palidez e hiperemia que progresan hacia petequias y erosiones que van aumentando en número y tamaño. En algunos casos pueden progresar a úlceras, especialmente en el fundus gástrico (4).

Los niños y los adultos presentan diferencias en la localización, número de úlceras y tiempo de desarrollo de las lesiones aunque la fisiopatología es similar (9).

Las LAMG se relacionan estrechamente con la enfermedad de base y el grado de disfunción multiorgánica. Estas lesiones habitualmente no se perforan y el sangrado suele proceder de los capilares más superficiales de la mucosa (8), manifestándose entre el 3º y el 9º día (10). Habitualmente producen sangrados de leve a moderada gravedad, mientras que el shock secundario a una hemorragia digestiva grave suele ser debido a la perforación de úlceras pépticas gástricas o duodenales (11).

Las LAMG se resuelven a medida que mejora el estado del paciente, generalmente en 2 a 4 días las más leves y en 10 a 14 días las más graves (10).

1.1.c. Fisiopatología de la hemorragia digestiva en los pacientes críticos

La patogénesis de la LAMG es compleja ya que intervienen múltiples factores, produciéndose un desbalance entre los factores agresivos y los protectores de la mucosa gástrica. Los mecanismos más importantes que favorecen la aparición de hemorragia digestiva son el pH gástrico ácido, la isquemia por hipoperfusión esplácnica que contribuye a dañar la barrera mucosa gástrica y la alteración de la barrera de moco-bicarbonato (8,12).

Factores protectores de la mucosa gastroduodenal

Barrera de moco y bicarbonato

La integridad de la mucosa gastrointestinal es muy importante ya que actúa como barrera impidiendo el paso de bacterias y endotoxinas procedentes del intestino al torrente sanguíneo. Para preservar su integridad, la mucosa se encuentra rodeada por una barrera de moco y bicarbonato que la protege del ácido gástrico y los enzimas pancreáticos.

Secreción de moco

El moco que recubre la pared gastroduodenal está constituido por agua y glicoproteínas sintetizadas por las células mucosas del epitelio gástrico y las glándulas fúndicas, pilóricas y cardiales. Las glicoproteínas neutras de alto peso molecular le confieren viscosidad (13) gracias a la cual es capaz de proteger y reparar la mucosa gastrointestinal. El moco gástrico además tiene propiedades bacteriostáticas (14).

En situaciones de estrés la síntesis y secreción de moco está disminuida

favoreciendo la aparición de LAMG (9). Los factores que contribuyen al deterioro de la barrera de moco son la hipoperfusión de la mucosa gástrica, el ayuno, los corticoides por alteración de su composición, y las sales biliares que destruyen la capa que forma el moco (15).

Secreción de bicarbonato

El bicarbonato es el otro componente de la barrera protectora de la mucosa gastroduodenal. Actúa formando una capa alcalina que estimula la reparación celular y neutraliza los hidrogeniones en la luz gástrica, el intersticio y el interior de la célula epitelial.

La anhidrasa carbónica es un enzima localizada cerca de los canalículos secretores de la membrana apical que interviene en la formación de bicarbonato mediante la transformación del $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ en CO_3H y H^+ . En el estómago, tanto el bicarbonato procedente de la difusión pasiva desde el plasma como el formado por la anhidrasa carbónica se utiliza para neutralizar los hidrogeniones o bien se intercambia por cloro intraluminal mediante un mecanismo activo (16). A nivel duodenal, el bicarbonato difunde de forma pasiva a través de las uniones intercelulares formando un ambiente alcalino que protege la mucosa y favorece su regeneración (16).

Flujo sanguíneo mucoso gástrico

La mucosa gástrica es extremadamente sensible a la isquemia apareciendo lesiones microscópicas tras 20 minutos de hipoperfusión. Cualquier tipo de shock origina hipoperfusión esplácnica e hipoxia de la mucosa gastrointestinal como resultado del proceso de redistribución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales (cerebro, corazón).

La isquemia gastrointestinal deteriora la barrera mucosa favoreciendo la aparición de LAMG y aumentando la permeabilidad de la mucosa, lo que permite el paso de bacterias, mediadores inflamatorios y toxinas a la sangre que pueden contribuir al desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Posteriormente, se produce una fase de reperfusión que puede empeorar el daño tisular (17).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son factores protectores de la mucosa gastroduodenal que actúan a través de varios mecanismos: inhiben la secreción ácida, estimulan la formación de la barrera moco-bicarbonato (18), aumentan el flujo sanguíneo mucoso por vasodilatación del lecho esplácnico (17) y favorecen la reparación celular al aumentar el aporte de oxígeno y nutrientes e impedir la disrupción de la microvasculatura (19).

Factores agresivos de la mucosa gastroduodenal

Secreción ácida

La secreción ácida es uno de los factores fundamentales en la lesión de la mucosa gástrica puesto que favorece la transformación de pepsinógeno en pepsina que tiene una importante acción proteolítica.

La ATPasa H/K está presente desde la semana 25 de gestación y su expresión aumenta con la edad gestacional, de forma que los recién nacidos pueden mantener un pH inferior a 4 desde el primer día de vida (20,21). La secreción ácida gástrica se ve afectada tanto por el tipo de alimentación (enteral, parenteral) como por la forma en que ésta se realiza (continua o intermitente) siendo menor en los lactantes alimentados de forma continua y en los que reciben nutrición parenteral (9).

En los pacientes críticos no parece que la secreción ácida gástrica esté aumentada.

Sales biliares y enzimas pancreáticos

Las sales biliares dañan la mucosa gástrica a través de diversos mecanismos: disminuyen la barrera de moco-bicarbonato, aumentan la secreción gástrica por liberación de gastrina y dañan directamente las células gástricas (22). La hipomotilidad intestinal existente en los pacientes críticos, favorece el reflujo duodenogástrico y el contacto de las sales biliares con la mucosa gástrica.

1.1.d. Factores de riesgo de hemorragia digestiva

Diversos factores se han relacionado con la aparición de HD en el paciente crítico (23). La necesidad de ventilación mecánica durante más de 48 horas, la coagulopatía (12) y la plaquetopenia (24), son los factores más importantes. Otros factores de riesgo son: el shock, la sepsis, el fallo cardiaco, la insuficiencia renal aguda, la insuficiencia hepática aguda, la administración de corticoides (12), la insuficiencia respiratoria aguda (25), la alteración del sistema nervioso central (SNC) (26), el postoperatorio de cirugía mayor o trasplante, las grandes quemaduras (15), los politraumatismos, la Ácidosis metabólica (27) y la malnutrición (28).

La asociación de varios de estos factores aumenta el riesgo de HD, siendo aún mayor en los pacientes con fallo multiorgánico (24).

Ventilación mecánica e insuficiencia respiratoria aguda

La ventilación mecánica es uno de los factores de riesgo de HD más importantes,

(12,29) teniendo una máxima incidencia en los tres primeros días de ventilación mecánica y especialmente en las primeras 24 horas (3).

En un estudio realizado en 110 niños con ventilación mecánica se observó que la necesidad de una presión pico en el respirador > 25 cmH₂O era un factor importante para el desarrollo de HD (3). La causa podría ser que la presión intratorácica elevada produce una disminución del gasto cardíaco que origina hipoperfusión esplácnica o simplemente que los pacientes que precisan presiones altas en el respirador son los que están más graves, por lo que es difícil saber si la HD en estos pacientes es debida a la presión elevada en el respirador o a la propia enfermedad (4).

La ventilación mecánica junto con la administración de sedantes, relajantes musculares y agonistas alfa adrenérgicos favorece la aparición de reflujo duodenogástrico que daña la mucosa gástrica. Además la ventilación mecánica produce distensión gástrica que estimula la secreción ácida y disminuye la perfusión gástrica.

La insuficiencia respiratoria aguda per sé también puede favorecer la aparición de LAMG ya que la hipoxia y la Ácidosis alteran la barrera mucosa gástrica y la hipercapnia produce un aumento de la secreción ácida secundaria a un estímulo vagal producido por la acción del CO₂ sobre el hipotálamo.

Trombopenia y coagulopatía

Múltiples estudios han encontrado que la plaquetopenia, la coagulopatía, la prolongación del tiempo de tromboplastina activado (TTPA) y el tiempo de protrombina (TP) y la coagulación intravascular diseminada (CID), se asocian a la aparición de HD (12,24,25). La presencia de cualquiera de ellas agrava el estado del paciente incrementando la incidencia y severidad de la HD.

Shock y fallo multiorgánico (FMO)

La disfunción multiorgánica produce HD probablemente por asociación de diversos mecanismos. La sepsis, que es una de las principales causas del FMO, favorece la aparición de LAMG porque produce hipoperfusión e hipooxigenación de la mucosa gástrica. Además, los microorganismos y endotoxinas inducen la activación de macrófagos, basófilos, neutrófilos y plaquetas y la liberación de mediadores inflamatorios (prostanoides, activación del complemento y del factor activador de las plaquetas) que dañan la mucosa gástrica de forma directa o indirecta.

El shock de cualquier etiología es otra causa de FMO debido a que se produce una vasoconstricción esplácnica para redistribuir la sangre hacia órganos vitales (cerebro y corazón) provocando hipoperfusión de la mucosa gástrica y aparición de LAMG.

La extensión y gravedad de las LAMG son proporcionales a la intensidad y duración del shock y la sepsis (30).

Insuficiencia renal aguda (IRA)

La IRA aumenta la incidencia de LAMG y HD por aumento de la secreción ácida gástrica (en la IRA está disminuido el catabolismo de la gastrina), daño de las células epiteliales por difusión de la urea y los hidrogeniones a la luz gástrica (15), disfunción plaquetaria y alteración de la interacción entre las plaquetas y los vasos (31). La insuficiencia renal crónica también es un factor de riesgo (32).

Insuficiencia hepática aguda

El mecanismo por el que el fallo hepático produce HD no está claro, aunque puede estar relacionado con la coagulopatía secundaria a la menor producción de factores de

coagulación así como al aumento de los niveles de gastrina y otros péptidos gastrointestinales, cuya degradación está disminuida en el fallo hepático (33).

Alteración del SNC

Las úlceras de Cushing son úlceras por estrés que se desarrollan en los pacientes con patología neurológica como encefalitis, tumores, hemorragias cerebrales, abscesos, traumatismos o en el postoperatorio de neurocirugía (34,35).

La patogenia de estas lesiones no se conoce bien aunque, probablemente, sea multifactorial. Una de las causas puede ser la hipersecreción ácida y de gastrina producida por el estímulo vagal (15). También pueden influir la liberación de péptidos cerebrales que afectan al tracto digestivo por mecanismos neuroendocrinos, la respuesta corticoadrenal y el estímulo simpático (17).

Politraumatismo, quemaduras

Los pacientes quemados (36) y politraumatizados (37) también tienen un riesgo aumentado de desarrollar HD. En ambos casos el desarrollo de las LAMG es secundario a la isquemia producida por el shock.

Postoperatorio quirúrgico y trasplante

Los pacientes postoperados (38) y trasplantados (39) tienen mayor riesgo de LAMG por diversos mecanismos: la alteración hemodinámica, la coagulopatía y la administración de fármacos vasoactivos, inmunosupresores y corticoides que alteran la barrera de moco-bicarbonato.

Los trasplantes, hepático, cardíaco y renal tienen mayor riesgo de HD por la

coagulopatía y menor metabolización de hormonas y fármacos, la alteración de la perfusión y oxigenación tisular y la hipergastrinemia asociada a la insuficiencia renal respectivamente.

Corticoides

Los corticoides alteran la barrera mucosa gástrica por disminución de la síntesis de moco y disminución de la capacidad de regeneración tisular (2).

Ácidos metabólicos:

Los niveles séricos bajos de bicarbonato alteran la barrera mucosa gástrica (23).

Malnutrición

La malnutrición disminuye la capacidad de regeneración epitelial, la síntesis de moco y la capacidad de neutralización de los hidrogeniones que llegan a la luz gástrica.

Helicobacter Pylori (HP):

La infección por esta bacteria produce una gastritis crónica superficial con infiltración de la mucosa gástrica por neutrófilos que puede favorecer la ruptura de la barrera mucosa gástrica y la aparición de lesiones erosivas superficiales (32).

Sonda nasogástrica (SNG):

La utilización de una SNG durante más de 5 días se ha relacionado con la aparición de HD por traumatismo sobre la mucosa (32).

1.1.e. Diagnóstico

Diagnóstico de la hemorragia digestiva

La presencia de hematemesis, posos de café en los restos gástricos o melena debe hacer pensar en una HD de origen alto (por encima del ligamento de Treitz), mientras que la hematoquezia orienta a un origen bajo o a una HD alta con un tránsito muy rápido.

a) Evaluación de la gravedad de la hemorragia

Es imprescindible evaluar la importancia y repercusión clínica de la HD que puede producir inestabilidad hemodinámica y shock. Algunos estudios en adultos han encontrado asociación entre la gravedad de la HD y la mortalidad (40).

La gravedad de la HD puede clasificarse en (7):

- Negativa: no hay hemorragia macroscópica. La HD microscópica no tiene ningún valor ya que pueden existir falsos positivos y no se relaciona con la existencia de LAMG.
- Leve: hemorragia en posos de café o escasa cantidad de sangre roja.
- Importante: hemorragia roja continua y/o melena con descenso de la Hb > 2 g/dl y/o de la tensión arterial sistólica > 20 mmHg.
- Masiva: hemorragia continua con importante repercusión hemodinámica y/o hematológica que precisa transfusiones frecuentes (> 2 en 24 horas).

b) Diagnóstico de localización

El diagnóstico de la HD puede realizarse mediante:

- Aspirado por sonda nasogástrica: el lavado y aspiración por sonda nasogástrica es el método más empleado ya que se trata de un método sencillo y barato, y que

permite valorar la gravedad de la HD.

- Endoscopia digestiva: permite identificar el lugar de la lesión, establecer el pronóstico y realizar un tratamiento hemostático en los casos que esté indicado (41). La endoscopia digestiva debe realizarse en las primeras 12 horas de la aparición de la HD excepto en las hemorragias graves en las que debe realizarse cuando el paciente esté estable hemodinámicamente. En los pacientes críticos únicamente está indicada en HD muy importantes cuando se sospeche la presencia de varices esofágicas o una úlcera sangrante susceptible de esclerosis.
- Angiografía: es una prueba complementaria reservada para los casos de HD masiva en los que no se puede utilizar la endoscopia y para los casos refractarios al tratamiento médico y endoscópico con alto riesgo quirúrgico (42).
- Gammagrafía: Su uso es excepcional en la HD en el paciente crítico.

Monitorización del pH gástrico

El pH gástrico inferior a 4 es uno de los factores fisiopatológicos más importantes en el desarrollo de la LAMG y la HD (43,44).

La mayoría de los fármacos que se utilizan en la profilaxis y tratamiento de la HD actúan fundamentalmente inhibiendo la secreción ácida. Para controlar su eficacia es necesario monitorizar el pH gástrico de forma discontinua mediante tiras de papel tornasol en el aspirado de jugo gástrico o de manera constante mediante pHmetría (45).

Papel tornasol

El papel tornasol mide la concentración de hidrogeniones de una sustancia o disolución, cambiando de coloración según el compuesto sea ácido o básico. Ayuda a

comprobar la correcta localización de la sonda nasogástrica (46) y a valorar la eficacia de los fármacos inhibidores de la secreción ácida (47).

La medición del pH con papel tornasol es una técnica fácil y barata que puede servir para una aproximación diagnóstica. Sin embargo, presenta una serie de inconvenientes ya que la reproducibilidad de sus resultados depende de muchos factores como la sensibilidad del papel, el lugar donde se realiza la aspiración del contenido gástrico y la presencia de sangre, bilis o medicación en la sonda nasogástrica (48). Por otra parte, la interpretación de la escala de color depende del observador y en ocasiones no es posible obtener una muestra adecuada porque no hay jugo gástrico (49).

pHmetría

La pHmetría es la técnica de referencia (45,47-50), pero es más compleja y cara ya que exige una sonda y aparataje especial. Los pHmetros constan de electrodos de antimonio colocados en sondas que permiten registrar de forma continua el pH gástrico, y además, en el caso de las sondas multicanal pueden utilizarse también para valorar la presencia de reflujo gastroesofágico (49).

Algunos estudios en pacientes críticos adultos han comparado la pHmetría y el papel tornasol, encontrando diferencias significativas entre ambos métodos (45,48-50). Sin embargo, no hay estudios que hayan comparado la correlación y concordancia de ambos métodos en niños en estado crítico.

1.1.f. Profilaxis y tratamiento de la hemorragia digestiva

La profilaxis de la HD es la estrategia más eficaz en los pacientes críticos con riesgo de LAMG. Los objetivos son evitar la isquemia gástrica, neutralizar la secreción ácida y aumentar los mecanismos protectores de la mucosa (8).

Aunque es una práctica generalizada, no todos los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos requieren profilaxis. Debería realizarse una valoración individual de cada paciente y administrar profilaxis sólo a los pacientes que presentan factores de riesgo (51). Sin embargo, la situación del paciente crítico es muy cambiante y también la aparición de factores de riesgo. No administrar profilaxis de la HD en los pacientes que desarrollan complicaciones o FMO durante su ingreso en la UCIP puede suponer un riesgo. Por ese motivo, generalmente se realiza profilaxis de la HD en todos los pacientes que ingresan en una UCI.

Aunque el pH gástrico ácido no es el único responsable de la aparición de LAMG, la alcalinización gástrica es un método profiláctico eficaz (52). Múltiples estudios en adultos y niños han demostrado que el empleo de antiácidos, sucralfato, antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones reducen la incidencia de HD (53-55).

Antiácidos

Los antiácidos neutralizan el contenido ácido del estómago e inactivan la actividad proteolítica de la pepsina, y han demostrado su eficacia en la prevención de la HD en el paciente crítico (2,56).

El mayor problema de los antiácidos radica en que para lograr una adecuada alcalinización deben ser administrados cada 1-2 horas, lo que aumenta el trabajo de la

enfermería. Por otra parte, pueden producir diarrea y/o estreñimiento según el tipo de antiácido utilizado, aumentan el riesgo de neumonía nosocomial y el riesgo de toxicidad por aluminio en pacientes con insuficiencia renal (57). Por ello, no se utilizan actualmente para la profilaxis de la HD en el paciente crítico.

Sucralfato

El sucralfato es un complejo de sacarosa y aluminio que carece de efecto sobre la producción de ácido o la secreción de gastrina. En el medio ácido del estómago, el sucralfato se disocia y forma una barrera protegiendo la mucosa del ácido, la pepsina y las sales biliares (2). El sucralfato inhibe la interacción pepsina-sustrato, estimula la producción de prostaglandinas por la mucosa y fija las sales biliares (57-59). También estimula la cicatrización de la úlcera ya que tiene efectos tróficos sobre la mucosa ulcerada al unirse a los factores de crecimiento en el lugar de la úlcera (60).

Diversos estudios han demostrado que el sucralfato tiene una eficacia similar a los bloqueantes H_2 y los antiácidos en la profilaxis de la HD en el paciente crítico adulto y pediátrico (54,61,62).

La absorción sistémica del sucralfato es insignificante por lo que presenta una baja incidencia de efectos secundarios, siendo el estreñimiento el más frecuente. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal aguda puede aumentar los niveles de aluminio (63). Además el sucralfato puede disminuir la biodisponibilidad de otros fármacos como la digoxina, cimetidina, fenilhidantoína, ketoconazol, tetraciclinas y fluroquinolonas administradas por vía oral.

Prostaglandinas

Las prostaglandinas tienen un doble mecanismo de acción. A dosis bajas estimulan la producción de moco y bicarbonato y aumentan el flujo sanguíneo mucoso, mientras que a dosis altas suprimen la secreción ácida (64). Sin embargo, su utilización no carece de efectos secundarios, siendo los más frecuentes la hipotensión y la aparición de arritmias. Los estudios realizados en pacientes críticos adultos no han demostrado eficacia (23) y no existen trabajos que hayan analizado su eficacia en la profilaxis de la HD en niños críticos.

Antagonistas de los receptores de histamina H₂

Los bloqueantes H₂ se unen a los receptores H₂ de las células parietales inhibiéndolos de forma competitiva. De este modo disminuyen la secreción ácida basal y la estimulada por los alimentos, la cafeína, la insulina o la pentagastrina y de forma indirecta, reducen la secreción de pepsina. Por otra parte, tienen efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica favoreciendo su cicatrización (65).

Los bloqueantes H₂ no tienen ningún efecto sobre la gastrina, el vaciado gástrico, la motilidad gástrica, la presión intraesofágica, el peristaltismo ni las secreciones biliares y pancreáticas.

Los más empleados son la ranitidina, famotidina y cimetidina. Las diferencias entre ellos son debidas a su diferente unión al citocromo P450, la duración de su acción y la potencia con la que inhiben la secreción ácida.

Farmacocinética

Los bloqueantes H₂ pueden administrarse por vía oral o parenteral, pero en los

niños en estado crítico, la administración de ranitidina intravenosa es más eficaz que la enteral para aumentar el pH gástrico (66).

Su acción comienza a los 30 minutos de la administración intravenosa, manteniendo su efecto entre 6 y 8 horas (65).

La ranitidina y cimetidina presentan una vida media similar (1,6-2,1 horas) que es más corta en los niños (1,4-1,8 horas), probablemente porque tienen una mayor secreción tubular renal (67). La vida media de la famotidina es mayor (2,5-3,5 horas) teniendo por tanto una acción más prolongada (57).

El volumen de distribución de los bloqueantes H_2 es alto (0,8 a 2 L/kg). En los niños, el volumen de distribución de la ranitidina y la cimetidina es superior al de los adultos (68).

La semivida de estos fármacos aumenta en los pacientes con insuficiencia renal por lo que debe reducirse la dosis o alargarse el intervalo de administración cuando el aclaramiento de creatinina esté disminuido (69). Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar pequeñas alteraciones farmacocinéticas con poca significación clínica.

Comparación entre los bloqueantes H_2 y otros fármacos

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de los bloqueantes H_2 en la prevención y tratamiento de la HD en pacientes críticos, adultos y niños (54,66,70). Un metanálisis (53) y una revisión sistemática (51) encontraron que el empleo de ranitidina disminuyó la incidencia de la HD importante de forma significativa con respecto al placebo. Otro metanálisis (71) no encontró diferencias significativas entre ambos tratamientos, aunque la falta de significación estadística pudo ser debida al pequeño tamaño muestral y al hecho de que no se incluyeron todos los trabajos relevantes (7).

Con respecto al sucralfato, un metanálisis que incluyó 4 ensayos clínicos (EC) que comparaban la ranitidina con el sucralfato, no encontró diferencias significativas entre ambos (OR 1,28; IC 95% 0,27-6,11) (53). Otro metanálisis posterior que incluyó 10 EC con alta heterogeneidad, tampoco encontró diferencias entre ambos tratamientos (59). Un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego realizado en 1200 pacientes con ventilación mecánica encontró menor riesgo de HD en el grupo tratado con ranitidina que en el del sucralfato (1,7% frente a 3,8%; RR 0,44; IC 95% 0,21-0,92; $p=0,02$) (43).

En niños críticos, un estudio prospectivo que comparó la ranitidina, el sucralfato y el almagate, encontró que los pacientes que no recibieron profilaxis de HD presentaron una incidencia significativamente mayor que los que sí la recibieron, sin existir diferencias entre los 3 grupos de tratamiento (54).

Algunos estudios han estudiado la dosis más adecuada de ranitidina y otros antagonistas de los receptores H_2 para neutralizar el pH gástrico tanto en administración intravenosa intermitente (54,66), como en infusión continua (72).

Efectos secundarios

El efecto secundario más importante de los bloqueantes H_2 en el paciente crítico es la hipotensión cuando se administra por vía intravenosa (64). Por ello, debe administrarse en infusión intravenosa lenta e incluso en pacientes con inestabilidad hemodinámica puede hacerse en infusión continua durante 24 horas.

La administración de bloqueantes H_2 también se ha relacionado en algunos estudios con un aumento de la incidencia de neumonía nosocomial, debido a que la alcalinización gástrica aumenta la colonización digestiva con riesgo secundario de

infección respiratoria por microaspiraciones (73-75). Sin embargo, los resultados de otros estudios no son concordantes (55,76).

Con muy escasa frecuencia se han descrito reacciones adversas a nivel del sistema nervioso central como agitación e inquietud en pacientes críticos, y letargia, somnolencia, confusión y desorientación en pacientes con fallo renal, o trombocitopenia (2,77).

Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son fármacos de primera elección para el tratamiento del reflujo gastroesofágico y la úlcera gastroduodenal (78-80).

Los IBP presentan algunas ventajas sobre los antagonistas de los receptores H_2 , ya que tienen una mayor duración de acción, inhiben la secreción ácida basal y la generada tras la estimulación de las células parietales, no producen tolerancia y tienen un amplio perfil de seguridad (81).

Existen 5 tipos de IBP: omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol y esomeprazol que difieren entre sí en su estructura molecular, lo que les confiere algunas diferencias en cuanto a su farmacocinética (82).

El omeprazol fue el primer IBP y es todavía el más empleado. Habitualmente su administración es vía oral, reservándose la administración intravenosa para la profilaxis y tratamiento de la HD en los pacientes críticos, la hemorragia digestiva grave o en aquellos pacientes en quienes está contraindicada la administración oral.

Mecanismo de acción y farmacocinética de los inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son compuestos benzoimidazólicos que difieren entre sí en el grupo de sustitución. Son compuestos básicos con un pKa cercano a 4.0 (excepto el rabeprazol

cuya pKa es 5), que se activan cuando el medio tiene un pH inferior a su pKa (20). La tasa de conversión es inversamente proporcional a su pKa (81).

Tras su administración oral, los IBP son absorbidos como prodrogas en el intestino delgado y llegan a las células parietales gástricas desde donde alcanzan los canalículos extracelulares. Allí, debido al medio ácido, se transforman en la forma activa que se une de forma selectiva e irreversible a la ATPasa intercambiadora de protones (H/K ATPasa).

La selectividad de los IBP por la célula parietal es debida a que la ATPasa es la única bomba del organismo humano capaz de generar un gradiente de protones mayor de 1:1.000.000, consiguiendo un pH de 0,8-1,0 dentro del canalículo de la célula parietal (83). La formación de puentes disulfuro entre los IBP y los residuos de cisteína de la subunidad alfa de la ATPasa consigue una prolongada inhibición de la secreción ácida hasta de 36 horas (84).

La bomba de protones se encuentra inactiva en el plasma. Tras un estímulo, como una comida, se traslada a la membrana del canalículo donde se activa. Para inhibirla es necesario que el omeprazol alcance una concentración suficiente en el plasma (85). Sin embargo, la duración de la supresión de la secreción ácida no depende del pico de omeprazol en sangre sino del área bajo la curva (AUC) entre la concentración plasmática del fármaco y el tiempo que permanece en él. Se ha demostrado que existe una correlación significativa entre el pH intragástrico medio y el área bajo la curva (AUC) del omeprazol (86).

El AUC o biodisponibilidad del omeprazol aumentará con el incremento y la repetición de las dosis. El incremento no es lineal debido al aclaramiento y al fenómeno del primer paso hepático (84).

Metabolismo

El omeprazol, al igual que los demás IBP, se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Los enzimas que intervienen en su metabolismo son fundamentalmente el CYP2C19 y en menor medida el CYP3A4 que transforman el omeprazol en los metabolitos 5-hidroxiomeprazol y omeprazol sulfona. El 80% de estos metabolitos se excreta a través de la orina.

Existe un importante polimorfismo genético del CYP2C19 que afecta a la farmacocinética de los IBP (87), de tal manera que los metabolizadores rápidos presentan una biodisponibilidad menor que los metabolizadores lentos (86).

Según el polimorfismo del CYP2C19 los pacientes pueden dividirse en 3 grupos: metabolizadores rápidos homocigotos, metabolizadores rápidos heterocigotos y metabolizadores lentos. Los metabolizadores rápidos presentan una biodisponibilidad del omeprazol menor que los lentos por lo que requerirán dosis más altas para conseguir la supresión de la secreción ácida (84).

Recientemente se ha descubierto una variación del enzima CYP2C19, el alelo CYP2C19*17, que afecta al metabolismo de los IBP transfiriendo a sus portadores un fenotipo de metabolizadores rápidos. Esta variante se encuentra hasta en el 18% de la población sueca y etíope y sólo en un 4% en la población china (84,88). Por el contrario, los alelos mas descritos para los metabolizadores lentos son el CYP2C19*2 y CYP2C19*3, que codifican proteínas no funcionales (85).

El metabolismo del omeprazol también puede verse afectado por otros fármacos inhibidores de la CYP2C19 y la CYP3A4 como el fluconazol y la fluvoxamina (84). Por otra parte, los IBP también pueden afectar la eliminación hepática de otros fármacos como el diazepam, la carbamazepina, la fenitoína, la warfarina o la digoxina (89).

Farmacocinética del omeprazol en niños

Los estudios pediátricos sobre la farmacocinética del omeprazol han sido realizados principalmente en niños mayores de 2 años, existiendo pocos datos en los menores de esta edad (20).

El desarrollo embrionario del estómago se completa entre la semana 14 y 15 de gestación. La masa de células parietales es la encargada de la secreción ácida y aumenta a medida que se incrementa el peso y la edad gestacional. La ATPasa H^+/K está presente desde la semana 25 de gestación y su expresión aumenta con la edad. Por esta razón, los recién nacidos prematuros, a partir de las 24 semanas de edad gestacional, son capaces de mantener un pH intragástrico inferior a 4 desde el primer día de vida (20,21).

Sin embargo, la inmadurez de los distintos sistemas orgánicos hace que existan diferencias en la farmacocinética y eficacia de los IBP en los niños con respecto a los adultos.

La secreción ácida, el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal varían con la edad afectando a la tasa de absorción de los medicamentos (90). Los neonatos presentan una disminución de la secreción ácida, el vaciamiento gástrico y la motilidad, lo que se traduce en una mayor absorción de los fármacos en la edad neonatal (91).

La distribución de los IBP puede verse alterada en los niños ya que factores como la perfusión tisular, la cantidad de proteínas plasmáticas y la composición corporal dependen de la edad (90,92). Los recién nacidos presentan mayor porcentaje de agua y menor cantidad de grasa en su organismo, lo que aumenta el volumen de distribución (V_d) de las sustancias hidrosolubles favoreciendo el acúmulo de las liposolubles. Los estudios realizados en pacientes pediátricos han encontrado que con una sola dosis de

omeprazol los niños tienen un Vd mayor que los adultos, mientras que cuando se administran dosis repetidas el Vd es similar en ambos grupos de edad (20,93).

La albúmina, α 1-glicoproteína y las lipoproteínas son los sistemas más importantes a los que se unen los fármacos. Los compuestos ácidos o neutros presentan afinidad por la albúmina y cuando ésta se satura, se unen a las lipoproteínas mientras que los básicos tienen mayor afinidad por la alfa-1 glicoproteína ácida. La concentración de las proteínas depende de la edad (los lactantes tienen niveles menores alcanzando los valores de los adultos a los 10-12 meses de edad), la nutrición y las enfermedades (91). La importancia de los valores de proteínas radica en que solamente el fármaco libre, es decir el no ligado a proteínas, llega a los tejidos, se une al receptor y provoca una respuesta (91). Los IBP se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas retrasándose de esta forma su eliminación (92).

La biodisponibilidad del omeprazol también puede verse afectada por la inmadurez de las células parietales y la aclorhidria relativa que pueden dificultar la acumulación de la forma activa dentro del canalículo de la célula parietal (80).

La función hepática y renal también varía a lo largo de la edad afectando al metabolismo y eliminación los fármacos.

Al nacimiento, las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 presentan una menor actividad, alcanzando en la infancia temprana (82), los niveles de los adultos (94). A los 2 años de edad, los niños presentan mayor capacidad oxidativa que los adultos mientras que la glucuronidación se desarrolla con más lentitud. A medida que los niños avanzan hacia la pubertad, su metabolismo se asemeja más al de los adultos (83). Por otra parte, los prematuros y recién nacidos presentan una menor eliminación de los metabolitos que los lactantes mayores y niños (94), lo que favore su acumulación.

En los niños, al igual que en los adultos existe importante variabilidad interindividual debida en parte al polimorfismo de la CYP2C19 (89) y a la edad (94).

Un estudio multicéntrico realizado por Andersson (95), evaluó la farmacocinética del omeprazol administrado por vía oral en diferentes grupos de edad (entre 1 y 16 años). En este estudio, los parámetros farmacocinéticos estaban en general en el rango de los adultos, aunque existió una mayor actividad metabólica en el grupo de niños de 1 a 6 años de edad. Un estudio posterior realizado por este mismo autor, evaluó la farmacocinética del omeprazol intravenoso en neonatos y lactantes, observando que los neonatos presentaban una vida media y un aclaramiento más largo que los lactantes, lo que puede ser explicado por la disminución de la actividad de CYP2C19 y CYP3A4 presentes al nacimiento (96).

Marier comparó la farmacocinética del omeprazol oral en adultos sanos con la de los niños con reflujo gastroesofágico (RGE) (90). Este autor encontró un aclaramiento y volumen de distribución similar en ambos grupos de edad, existiendo un mayor retraso en la absorción del fármaco en los adultos. Por tanto, recomendó que la dosis en niños con RGE debería calcularse en mg por kg de peso, no siendo necesarios otros ajustes (90).

La farmacocinética del omeprazol intravenoso en niños ha sido muy poco estudiada. El primer estudio fue realizado por Jacqz-Aigrain y cols en 1994 en 13 pacientes de distintas edades y patologías. Al igual que ocurría con la administración oral, los parámetros farmacocinéticos fueron semejantes a los de los adultos, existiendo una variabilidad interindividual secundaria a la función hepática y renal y al tratamiento concomitante (97).

Faure y cols estudiaron la farmacocinética y la dosis óptima del omeprazol

intravenoso en 9 niños menores de 30 meses de edad que fueron divididos en 2 grupos. Al primer grupo se le administró 20 mg/1,73 m² y al segundo 40 mg/1,73 m² una vez al día. Los autores demostraron que para mantener un pH superior a 4 durante 24 horas era precisa una dosis de 40 mg/1,73 m² (98).

Farmacocinética del omeprazol en pacientes críticos

Los enfermos críticos tienen unas características especiales que influyen en la absorción, metabolismo, biodisponibilidad y eliminación de los fármacos. Estos cambios farmacocinéticos son el resultado de la disfunción orgánica (especialmente hepática y renal), la liberación de reactantes de fase aguda, las interacciones entre los distintos fármacos administrados y las intervenciones terapéuticas.

La absorción de los fármacos en pacientes de cuidados intensivos depende de las características químicas del compuesto y de la forma de administración. Factores como el tamaño molecular, solubilidad, el grado de liposolubilidad, el pKa y la estabilidad de las sustancias condicionan su absorción, pero ésta también se ve condicionada por las condiciones del medio en el que se administra (pH, motilidad gastrointestinal y flujo sanguíneo) (99).

En los pacientes críticos, la absorción oral de los fármacos se ve alterada por la disminución de la motilidad intestinal de causa multifactorial que es muy frecuente en estos pacientes (99). Por otra parte, la hipoperfusión y el ayuno conllevan la aparición de atrofia intestinal y alteración de la actividad enzimática empeorando aún más la disfunción gastrointestinal (100,101). Estos factores pueden hacer que la administración oral no asegure una correcta absorción de los fármacos, lo que hace frecuentemente la vía intravenosa sea la de elección.

El volumen de distribución es la relación entre la cantidad total de fármaco presente y la concentración plasmática que esa cantidad genera. En estos pacientes, la distribución de los fármacos depende de muchos factores entre los que se encuentran la perfusión de los órganos, la unión a las proteínas plasmáticas, la permeabilidad de los tejidos, la liposolubilidad de las sustancias, el pH del medio y el pKa de los fármacos (99).

La presencia del síndrome de fuga capilar, que aparece en estados inflamatorios o sépticos, edema, ascitis y derrame pleural, así como la administración de gran cantidad de fluidos (cristaloides o coloides) que estos pacientes necesitan, aumenta el volumen de distribución para fármacos hidrofílicos como antibióticos β -lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos entre otros.

Los pacientes críticos presentan frecuentemente hipoalbuminemia y un incremento en la concentración de ácidos grasos (99,102,103). Este descenso de la albúmina supone un aumento de la fracción libre de aquellos fármacos que tienen una fuerte unión a las proteínas, como es el caso del omeprazol.

Finalmente, los cambios que se producen en el pH sanguíneo también pueden alterar la distribución del fármaco al intervenir en su ionización (99).

Por otra parte, la disfunción orgánica puede afectar a los sistemas hepático y renal alterando la biodisponibilidad de los fármacos.

El flujo sanguíneo hepático afecta al metabolismo de los fármacos al aumentar o disminuir la cantidad de fármaco que llega al hepatocito. Los estados de hipovolemia, hemorragia e insuficiencia cardíaca así como los alfa-agonistas disminuyen el flujo sanguíneo hepático produciendo un descenso del aclaramiento de los fármacos (104). Los vasodilatadores, por el contrario, favorecen el aclaramiento de las sustancias al

disminuir las resistencias vasculares (99).

La liberación de citoquinas inflamatorias (IL 1, IL 6, FNT) y de hormonas de estrés como la adrenalina, noradrenalina y cortisol produce una inhibición del citocromo P450 (fase I del metabolismo hepático), alterando el metabolismo de todas las sustancias dependientes de este enzima, como ocurre con el omeprazol. La fase II del metabolismo hepático (conjugación) también se ve afectada aunque de forma menos importante (99,105). La hipoxia, hipoperfusión hepática, el estrés asociado a la hospitalización y los aportes nutricionales también pueden modificar la cantidad y actividad de estas enzimas. Por otra parte, las interacciones que se producen entre los fármacos también pueden afectar al metabolismo de los IBP.

El aclaramiento indica el volumen de sangre que es depurado de un fármaco por minuto, siendo el componente renal el más importante en la mayoría de los fármacos. En los pacientes en estado crítico varía a lo largo del tiempo lo que implica que los fármacos hidrofílicos o ligeramente lipofílicos presenten fluctuaciones en sus concentraciones plasmáticas que requieren una estrecha vigilancia. Los grandes quemados, los estados hipermetabólicos o las etapas iniciales del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica aumentan el aclaramiento renal inicialmente, aunque de forma más tardía puede disminuir como consecuencia del fallo renal. El uso de terapias de reemplazo renal también produce un aumento en la excreción de los fármacos.

El omeprazol se elimina casi completamente por el metabolismo hepático, teniendo la eliminación renal poca importancia.

Existen pocos datos sobre la farmacocinética del omeprazol intravenoso a pesar de que esta vía de administración es la de elección en pacientes críticos. Estudios realizados por Cederberg en adultos demostraron que la administración de omeprazol intravenoso

es más eficaz que la administración oral, requiriéndose una menor dosis para conseguir el mismo efecto (106,107).

Un estudio en pacientes adultos con riesgo de úlcera sangrante comparó los beneficios de dosis elevadas de omeprazol intravenoso frente a dosis habituales (108). Las dosis elevadas de omeprazol intravenoso redujeron la aparición de sangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad durante el shock hemorrágico.

Farmacocinética de los IBP en niños en estado crítico

Como hemos señalado, la hipoperfusión y alteración de la motilidad intestinal provocan una absorción errática del omeprazol cuando se administra de forma oral, y por ello en pacientes críticos es preferible administrarlo inicialmente por vía intravenosa (99).

Los datos existentes sobre la farmacocinética del omeprazol intravenoso en niños en estado crítico son muy escasos (39,96).

Kaufman y cols realizaron un estudio en 22 niños que habían sido sometidos a trasplante hepático o intestinal, demostrando que la administración de omeprazol intravenoso es efectiva para suprimir la secreción ácida. La dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas fue suficiente para muchos pacientes, aunque para conseguir la máxima supresión ácida era necesaria la administración cada 6-8 horas (39). Estos pacientes además presentaban una eliminación más lenta y una mayor vida media del omeprazol, lo que pudo ser debido no sólo al enlentecimiento del metabolismo producido por la disfunción hepática sino también al efecto de las citocinas y la inflamación (20).

Andersson y cols evaluaron la farmacocinética del omeprazol intravenoso en 8 neonatos y lactantes entre 8 días y 17 meses. En este estudio, los niños menores de 10

días de vida presentaron una vida media y un aclaramiento del omeprazol más largos que los lactantes entre 4,5 y 17 meses, lo que puede ser explicado por la inmadurez de los isoenzimas CYP (96).

Pettersen y cols estudiaron la farmacocinética del pantoprazol en 20 niños en estado crítico con edades entre 10 días y 16,4 años. Estos autores encontraron que el aclaramiento del pantoprazol aumentaba con el incremento del peso y la edad y disminuía con la presencia del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), los inhibidores de CYP2C19 y la disfunción hepática. En los pacientes entre 6 meses y 5 años el aclaramiento del pantoprazol fue superior al de los adultos (109).

Los niños con SRIS presentan una farmacocinética semejante a la de los metabolizadores lentos con menor aclaramiento, mayor AUC y mayor vida media comparados con los niños sin SRIS y con los adultos sanos. Probablemente, esto es debido al efecto que ejercen las citoquinas sobre la regulación de las isoformas de la CYP (20).

El metabolismo del omeprazol no ha sido estudiado en niños con disfunción hepática. Sólo existe un caso descrito en un niño de 5 años con disfunción hepática en el que se objetivó un aclaramiento más lento con un incremento en la vida media de este fármaco (97).

Eficacia de los inhibidores de la bomba de protones en pacientes críticos

Diversos estudios han demostrado que los IBP disminuyen la incidencia de sangrado en pacientes críticos (110–115).

En niños críticos un estudio realizado por Olsen y cols demostró que la administración de 0,5 mg/kg/12 horas era capaz de mantener el pH gástrico >4 durante

más del 98% del tiempo (112), lo que se ha correlacionado con una disminución del riesgo de hemorragia digestiva (114).

Comparación de los IBP con los bloqueantes H2

Los IBP se unen irreversiblemente a la bomba ATPasa y son más eficaces que los antiH2 en la elevación del pH gástrico (116).

Varios estudios han demostrado una mayor efectividad de los IBP en comparación con los antagonistas de los receptores H2 (114,117-120), aunque existen algunos estudios con resultados contrarios (121). Levy y cols realizaron un estudio prospectivo randomizado en 67 pacientes críticos con riesgo de HD. La incidencia de HD clínicamente relevante fue del 31% en los pacientes tratados con ranitidina y del 6% en los tratados con omeprazol ($p < 0,05$) (114).

En un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en el que se compararon los IBP y los antagonistas de los receptores H2 para la profilaxis de la HD, se concluyó que la HD clínicamente relevante es menor en los pacientes tratados con los IBP (3,5%) que con los antagonistas H2 (8%), sin existir diferencias en la incidencia de neumonía nosocomial (117). Un metanálisis reciente que incluyó 1274 pacientes de 10 EC encontró que los IBP fueron significativamente más eficaces que la ranitidina, disminuyendo la incidencia de hemorragia clínicamente significativa (RR 0,36; IC 95% 0,19-0,67) (118).

Tofil y cols realizaron un estudio en niños en estado crítico, comparando 3 grupos terapéuticos: ranitidina, omeprazol una vez al día y omeprazol dos veces al día. El omeprazol administrado cada 12 horas aumentó el pH gástrico más y durante más tiempo que el omeprazol cada 24 horas y la ranitidina (119) .

Efectos secundarios

Los IBP son bien tolerados y seguros en estudios a corto plazo. El perfil de seguridad del omeprazol y el lansoprazol es similar al del rabeprazol y pantoprazol (122).

La frecuencia de reacciones adversas es inferior al 5% (123), siendo similar en frecuencia a las producidas por los antagonistas H2 (80). Los efectos secundarios más habituales son la diarrea, náuseas, dolor abdominal y cefalea. La diarrea es el único efecto secundario que parece depender de la edad, dosificación y duración del tratamiento (123,124), y parece estar relacionada con la supresión de la secreción ácida que altera la flora bacteriana del intestino (123).

1.2. REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

1.2.a. Conceptos

El reflujo gastroesofágico (RGE) consiste en el paso de contenido gástrico al esófago a través del esfínter esofágico inferior, que en condiciones normales, se ve impedido por el buen funcionamiento de la unión gastroesofágica o barrera antirreflujo. Esta barrera está formada por el esfínter esofágico inferior (EEI) y la pinza diafragmática que se abren durante la deglución para permitir el paso del bolo alimenticio (125). La apertura de la unión gastroesofágica está determinada por 3 factores: la relajación del EEI, la inhibición de la pinza diafragmática y el acortamiento del esófago (125,126). Un cuarto elemento, el gradiente de presión positiva que se produce entre el estómago y la unión gastroesofágica también juega un papel importante (125).

La muscularis propia del esófago está constituida por una capa muscular circular que genera una presión que transporta el bolo alimenticio y otra longitudinal que interviene en el acortamiento esofágico. La sincronía entre las dos capas musculares permite una peristalsis adecuada y evita los efectos nocivos del reflujo ácido sobre la mucosa impidiendo la aparición de complicaciones como la esofagitis y estenosis.

Por último, el cierre del esfínter esofágico superior impide que el material refluído alcance la faringe (127).

Existen tres mecanismos básicos que pueden causar RGE:

- La relajación transitoria del esfínter esofágico inferior.
- El aumento transitorio de la presión abdominal que supera la competencia del esfínter.
- La hipotensión basal permanente del EEI.

La causa más frecuente de RGE es la relajación transitoria del EEI (128), aunque la colocación de sondas nasogástricas y el enlentecimiento del vaciamiento gástrico también pueden favorecerlo (129,130). Tanto en esta situación como en el aumento de la presión abdominal, el tono del EEI está dentro de límites normales.

En los niños, los episodios transitorios de relajación del EEI pueden ocurrir asociados a la deglución, pero también aparecen cuando el estómago está distendido por aire y/o líquido. Parece que en la relajación del EEI interviene un mecanismo vagal (no colinérgico y no adrenérgico), pudiendo estar implicado además el óxido nítrico (131).

1.2.b. Reflujo gastroesofágico en la infancia

Incidencia y fisiopatología

El RGE en los niños es muy frecuente debido a la inmadurez de la barrera antirreflujo, haciéndose sintomático en los primeros meses de vida y alcanzando el punto máximo a los 4 meses de edad.

La prevalencia del RGE en los lactantes es mayor que en los niños mayores y los adultos, alcanzando valores entre el 20 y el 40%. Ésto es debido a que los lactantes tienen una mayor inmadurez del esófago y el estómago, y a que la mayor parte de los alimentos ingeridos son líquidos (132).

En las primeras semanas de vida, ya es posible detectar el tono basal del EEI, lo que quiere decir que el RGE a esta edad se produce fundamentalmente por una relajación inadecuada del EEI con pérdida del tono transitoria pero repetida y no como consecuencia de un tono basal inadecuado (133). Por otra parte, la escasa longitud del esfínter y la menor eficacia de la peristalsis a esta edad que produce un mal aclaramiento del material refluído hacen que la incidencia sea mayor.

Es importante tener en cuenta la influencia de la posición sobre el RGE. Un estudio en pretérminos sanos de 35-37 semanas de edad gestacional demostró que el decúbito lateral derecho se asociaba a un mayor número de episodios de reflujo que el decúbito izquierdo, a pesar de que en esta posición el vaciamiento gástrico era más rápido (133).

Por lo general, El RGE en la infancia se resuelve de forma espontánea a los 12-18 meses debido al crecimiento del esófago, el aumento del tono de esfínter esofágico inferior, la dieta sólida y a que pasan menos tiempo en decúbito (134,135).

Los niños con patología neurológica, obesidad, atresia esofágica reparada, pretérminos y con fibrosis quística tienen mayor riesgo de padecer RGE y

complicaciones secundarias (136).

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

Cuando el RGE produce síntomas se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (136). La prevalencia de los síntomas del RGE alcanza hasta el 60% en algunas series (137).

Los síntomas más comunes del RGE en adultos son la pirosis y la regurgitación, siendo la disfagia, odinofagia y el dolor torácico menos habituales. La esofagitis erosiva afecta al 30% de los pacientes con RGE. La causa principal es una secreción ácida excesiva y mantenida en la parte inferior del esófago, por lo que el mantenimiento del pH gástrico por encima de 4 es el factor más importante para controlar esta enfermedad.

En el niño las manifestaciones clínicas más frecuentes son:

Manifestaciones digestivas:

- Vómito y regurgitación: es la manifestación más frecuente, considerándose patológica cuando produce repercusión sobre el estado nutricional.
- Irritabilidad y rechazo de la alimentación.
- Pirosis, disfagia y dolor retroesternal.
- Estenosis esofágica, esofagitis erosiva y esófago de Barret: son poco frecuentes en la infancia (132,138).

Manifestaciones respiratorias

- Asma bronquial y tos crónica.
- Laringitis.
- Neumonía por aspiración.

Otros:

- Episodio aparentemente letal
- Erosiones dentales (136)
- Faringitis, sinusitis y otitis media recurrente (136)

1.2.c. Reflujo gastroesofágico en el paciente crítico

Incidencia e importancia del RGE en Cuidados Críticos

El RGE puede afectar hasta un 25-30% de los pacientes críticos adultos (139). El RGE puede ser un problema importante, ya que además de favorecer el sangrado digestivo por daño de la mucosa esofágica, aumenta la incidencia de microaspiraciones pulmonares y de neumonía nosocomial incrementando la morbimortalidad, la estancia hospitalaria y el coste económico (127,139,140). Los episodios de aspiración pueden aparecer hasta en el 75% de los pacientes intubados (141). A pesar de ello, prácticamente no existen datos sobre el RGE en niños críticos.

Factores favorecedores del RGE en pacientes críticos

Esfínter esofágico superior

El cierre del esfínter esofágico superior (EES) evita que el aire entre en el esófago durante la inspiración y también que el material refluido alcance la faringe (127). En los pacientes críticos, la utilización de agentes anestésicos y tubos endotraqueales balonados pueden contribuir a su mal funcionamiento, incrementando el riesgo de que el contenido gástrico alcance la faringe (127,142).

Esfínter esofágico inferior

La presión en el EEI puede verse afectada por el aumento de la presión intraabdominal, la distensión gástrica, la acción de péptidos y hormonas, así como por algunos fármacos (143). La administración de opiáceos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y los agonistas adrenérgicos pueden disminuir la presión del EEI favoreciendo la aparición de RGE (139,143). La ventilación mecánica, el shock y la sepsis también inducen la relajación del EEI (139). A pesar de que el óxido nítrico junto con el péptido intestinal vasoactivo son los neurotransmisores principales implicados en la relajación del EEI (143), se desconoce el efecto que puede tener el óxido nítrico inhalado sobre su función en pacientes críticos (127).

En un estudio realizado en 15 pacientes adultos con ventilación mecánica, el 55% de los episodios de RGE fueron debidos a la pérdida de presión en el EEI y el 45% restante a la tos o el esfuerzo.

Distensión gástrica y gastroparesia

La gastroparesia es un desorden de la motilidad gástrica que afecta hasta al 50% de los niños críticos, produciendo un retraso en la eliminación gástrica (127,144,145) y un incremento del residuo gástrico. La causa es multifactorial y depende de la patología del paciente (mayor riesgo en enfermedad gástrica, cerebral o peritoneal), la respuesta hormonal al estrés (gastrina y colecistokinina), la dieta administrada y el empleo de algunos fármacos (sedantes, relajantes musculares y catecolaminas) (11). Como consecuencia del aumento del residuo gástrico (146) o de la presencia de patología abdominal, puede producirse distensión gástrica que es el mayor estímulo para la aparición de episodios transitorios de relajación del EEI (143). En los pacientes críticos

este hecho es relativamente frecuente e incrementa el riesgo de RGE especialmente durante la tos y las aspiraciones a través del tubo endotraqueal (127). La disminución de los fármacos que producen un retraso en el vaciamiento gástrico, el empleo de procinéticos y el uso de naloxona enteral en el caso de la gastroparesia asociada a los opioides pueden mejorar esta patología en pacientes críticos (146–148).

Reflujo duodenogástrico

La presencia de reflujo duodenogástrico en pacientes con ventilación mecánica puede incrementar el RGE al aumentar el volumen de residuo gástrico (127).

Utilización de sondas nasogástricas y transpilóricas

El empleo de sondas nasogástricas contribuye al RGE por 3 motivos: por pérdida de la integridad anatómica del EES y EEI, por aumento en la frecuencia de los episodios transitorios de relajación del EEI y por pérdida del reflejo faringoglótico (149).

El tamaño de las sondas nasogástricas podría influir en la aparición de RGE (127). Un estudio en pacientes con ventilación mecánica encontró que la utilización de sondas nasogástricas de pequeño calibre eliminó el RGE y la aspiración (150).

La utilización de sondas nasogástricas con drenaje gástrico disminuye el residuo gástrico y por lo tanto el riesgo de RGE (127). Por otra parte, parece que el reflujo es menor con una succión gástrica intermitente que con drenaje continuo por gravedad (151).

Finalmente, algunos estudios que han comparado la alimentación gástrica con la transpilórica o yeyunal en pacientes críticos han encontrado una menor incidencia de RGE, microaspiraciones y neumonía cuando la sonda se coloca en el intestino delgado

(152). Parece que la incidencia del RGE disminuye aún más cuando la sonda se coloca en la parte más distal del duodeno o en el yeyuno (127).

Tipo de alimentación

Respecto al tipo de alimentación utilizada, continua o intermitente, los resultados son contradictorios. Un estudio realizado en 107 pacientes con ventilación mecánica encontró que los pacientes con nutrición intermitente presentaron menor incidencia de neumonía aspirativa (153), y sin embargo otro no encontró diferencias entre ambos métodos de alimentación (154).

1.2.d. Diagnóstico del reflujo gastroesofágico

pHmetría

La monitorización del pH esofágico se considera la técnica de referencia en el diagnóstico del RGE en niños, aunque únicamente permite detectar el reflujo ácido (155).

Un episodio de reflujo ácido se define como una caída del pH por debajo de 4 durante al menos 5 segundos (137,156). En los lactantes además de considerar patológico un número de episodios de RGE ácido mayor de 9 al día (157), se utiliza una puntuación de la escala Boix-Ochoa que integra también la duración media del reflujo, el tiempo de aclaramiento, y el tiempo total reflujo. Se considera reflujo patológico cuando la puntuación de Boix-Ochoa es mayor de 6,6.

La limitación más importante de este método es su escasa capacidad para detectar los episodios de reflujo alcalino que son frecuentes en los lactantes y en los pacientes tratados con inhibidores de bomba de protones. Además, tampoco es capaz de valorar las

características del material refluído (líquido mixto o gas), la altura alcanzada por el reflujo y el aclaramiento del mismo (137). Estas limitaciones son más importantes en el paciente crítico que frecuentemente recibe tratamiento con fármacos inotrópicos, sedantes, relajantes musculares y profilaxis de hemorragia digestiva que pueden interferir con el resultado de la pHmetría.

Impedancia intraluminal multicanal (IIM).

La IIM es una nueva técnica que combinada con la pH metría permite aumentar la sensibilidad y especificidad en la detección del RGE ya que detecta no sólo los episodios ácidos sino también los de RGE alcalino (137,158,159).

La IIM se basa en la colocación de una sonda nasogástrica con 6 electrodos esofágicos y 1 ó 2 electrodos gástricos que registra de forma continua los cambios de conductividad que se producen en el esófago detectando así el paso retrógrado del bolus alimenticio (158). La sonda está conectada a un monitor que graba los datos que posteriormente se descargan a un programa específico que proporciona un análisis automático de los mismos.

La impedancia viene determinada por el flujo de iones a los tejidos de forma que cuando el esófago está vacío la impedancia es alta (160). Una caída de la impedancia >50% con respecto a la línea de base indica el paso del bolo alimenticio (160).

Este sistema además de detectar el contenido del bolo, es capaz de identificar su composición puesto que los líquidos y los de contenido mixto tienen una baja impedancia mientras que los de contenido gaseoso tienen una impedancia mayor que el esófago (158,161). Al mismo tiempo puede detectar la dirección y localización de los

episodios de reflujo independientemente de su pH.

Por otra parte, la sonda multicanal permite clasificar el RGE como ácido si su contenido produce un descenso del pH por debajo de 4 o como alcalino en caso contrario.

En los lactantes existe una mayor frecuencia de RGE alcalino, en parte debido a la alimentación láctea (162). Este hecho explica que la mayor parte de los episodios de RGE en lactantes no sean detectados por la pHmetría pero sí cuando ésta se combina con la IIM (155,163). Sin embargo, a pesar de las ventajas que ofrece este método respecto a la pHmetría existen muy pocos estudios que hayan analizado la utilidad de esta técnica en pacientes críticos (139).

Detección de pepsina en secreciones orales y traqueales

La pepsina es la forma activa del pepsinógeno que es secretado por las células exocrinas del estómago (164). La presencia de pepsina en las secreciones orales es un marcador de RGE y ha sido utilizada para estudiar la presencia de aspiración en pacientes pediátricos y adultos (165–168). Aunque este método es poco invasivo y las muestras son fáciles de obtener, no es un método disponible a pie de cama (164).

1.2.e Tratamiento del reflujo gastroesofágico

Los objetivos del tratamiento del RGE son: aliviar los síntomas, curar la esofagitis si está presente y prevenir o tratar las complicaciones (169). El tratamiento para conseguir estos objetivos incluye el cambio de los hábitos de vida, el uso de fármacos y en último término la cirugía.

Medidas generales

Las recomendaciones dependen de la edad de los pacientes. En los lactantes, las modificaciones de la dieta incluyen el espesamiento de la toma y la introducción de alimentos sólidos, aunque esta medida parece que solamente disminuye los síntomas sin afectar a los episodios de reflujo (138). En cuanto a la eficacia de las fórmulas antireflujo, Welz y cols demostraron su utilidad en la disminución del número y la severidad del RGE, siendo eficaces sobre todo en los RGE no ácidos (170).

El decúbito prono se asocia con una menor tasa de RGE (171) pero no se recomienda en recién nacidos y lactantes por su asociación con la muerte súbita, siendo preferible en este grupo de edad el decúbito supino (172). Únicamente deberá indicarse el prono en casos muy seleccionados (138).

En cuanto a la elevación del cabecero, los datos no son claros. Un estudio realizado por Bagucka y cols en 10 lactantes regurgitadores en los que se monitorizó de forma continua el pH esofágico comparó la posición horizontal con la elevación del cabecero 10°. Los autores encontraron un incremento en todos los parámetros de reflujo en los pacientes en posición anti-Trendelenburg con respecto a los que se encontraban en posición horizontal (173).

Las recomendaciones en niños mayores y adultos consisten en evitar el consumo de sustancias que relajen el EEI como la cafeína, el chocolate, el alcohol, el tabaco y el picante (138).

Tratamiento farmacológico

Procinéticos

- La *cisaprida* es un agente serotoninérgico que favorece la liberación de acetilcolina a nivel intestinal actuando sobre el EEI y el estómago. De esta forma mejora los síntomas del RGE disminuyendo las complicaciones esofágicas y respiratorias (174).

Actualmente no está indicada porque favorece la prolongación del QT, las arritmias y la aparición de muerte súbita.

- La *domperidona* es un antagonista de los receptores dopaminérgicos que disminuye la duración del reflujo postprandial. Se metaboliza por el citocromo P450 por lo que sus niveles plasmáticos pueden verse alterados por otras sustancias que actúan sobre esta enzima. Su efecto adverso más indeseable es la aparición de síntomas extrapiramidales.

- La *metoclopramida* es un agente antidopaminérgico con efectos serotoninérgicos y colinérgicos que aumenta el tono del EEI, favorece la peristalsis esofágica y acelera la evacuación gástrica. Entre sus efectos secundarios se encuentran los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía (138).

- La *eritromicina*, además de ser antibiótico, tiene efecto procinético por la activación directa de los receptores de motilina (138). Este fármaco ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la dismotilidad de los prematuros, la gastroparesia diabética y postoperatoria (138) y en el RGE, porque aumenta el tono del EEI tanto durante las comidas como en el periodo posprandial.

Antagonistas de los receptores H₂ e inhibidores de la bomba de protones

En adultos (175) y niños (176) los IBP han demostrado una mayor eficacia que los antagonistas H₂ en el alivio de los síntomas y el tratamiento de la esofagitis erosiva, debido a que son más potentes inhibiendo la secreción ácida y poseen un mayor tiempo

de actuación (81,177). Un metanálisis que comparó estos dos fármacos demostró una tasa de desaparición de los síntomas y de curación del 77% y el 85% respectivamente para los IBP comparada con un 48% y un 52% para los bloqueantes H₂. Además la rapidez de desaparición de la pirosis fue mayor en los pacientes tratados con IBP (175).

En niños existen pocos estudios que hayan analizado la eficacia de los bloqueantes H₂ y los IBP en el RGE en la infancia. Un estudio realizado en niños con esofagitis péptica observó que el 70% de ellos respondían al tratamiento con ranitidina. El 87% de los no respondedores a los bloqueantes H₂ respondió al omeprazol (178). En otro estudio multicéntrico en niños con esofagitis crónica el omeprazol curó la esofagitis en el 82% de los pacientes y mejoró los síntomas (pirosis, dolor epigástrico, irritabilidad, disfagia, odinofagia, tos, sibilancias y vómitos) en el 93% de los casos (176).

Sólo existe un estudio que haya comparado la eficacia de los antagonistas H₂ y los IBP en el tratamiento del RGE. En 32 pacientes la eficacia de dosis altas de ranitidina (20 mg/kg/día) fue igual a la de la dosis habitual de omeprazol (40 mg/día/1.73 m²) (179).

Tratamiento quirúrgico

La cirugía está indicada en niños con problemas respiratorios graves como aspiración, apnea y laringoespasma, pacientes con mala respuesta farmacológica por alteraciones motoras de esófago que provoquen aspiraciones continuas y niños que no toleren la medicación (157).

La funduplicatura ha logrado un alivio de los síntomas en el 57-92% de los pacientes con una tasa de mortalidad que oscila entre el 0 y el 5% (174), siendo su complicación más frecuente la disfagia (180).

Recomendaciones en pacientes críticos para prevenir el RGE (127)

- Elevación del cabecero: en los pacientes críticos es una práctica recomendable para disminuir el RGE y la aspiración (144,181,182). Algunos autores recomiendan una elevación hasta 45° (127).

- Sondas de alimentación: utilizar sondas de pequeño calibre colocadas a partir de la tercera porción del duodeno.

- Descompresión gástrica: realizar descompresión gástrica durante la alimentación gástrica o transpilórica, evitando el drenaje por gravedad.

- Monitorización del residuo gástrico.

- Utilización de procinéticos: asociar eritromicina, domperidona o metoclopramida en los primeros días de alimentación para mejorar el vaciado gástrico. Combinar los procinéticos si el residuo gástrico es elevado.

2. HIPÓTESIS

1. La dosis de omeprazol de 1 mg/kg/12 h consigue un pH gástrico más elevado y una mejor prevención de la hemorragia digestiva que la dosis de 0,5 mg/kg/12 h.
2. La administración de omeprazol cada 12 horas consigue una adecuada alcalización del pH gástrico.
3. El reflujo gastroesofágico es una entidad frecuente en los niños en estado crítico.
4. La administración intravenosa de omeprazol no provoca alteraciones hemodinámicas ni otros efectos secundarios en los niños en estado crítico.
5. La impedancia intraluminal multicanal es un método más adecuado que el papel tornasol para valorar el pH gástrico.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Estudiar cuál es la dosis más eficaz de omeprazol por vía intravenosa para inhibir la secreción ácida gástrica y para la profilaxis de la hemorragia digestiva en los niños en estado crítico.
2. Estudiar la incidencia y características del reflujo gastroesofágico en niños en estado crítico.
3. Estudiar cuál es la dosis más eficaz de omeprazol intravenoso para el tratamiento del reflujo gastroesofágico en niños en estado crítico.
4. Estudiar la farmacocinética del omeprazol por vía intravenosa en niños en estado crítico.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar la eficacia del papel tornasol y la impedancia intraluminal multicanal como técnicas para la monitorización del pH gástrico.
2. Estudiar las alteraciones hemodinámicas secundarias a la administración de omeprazol intravenoso en niños en estado crítico
3. Analizar la incidencia de infección nosocomial en los niños en estado crítico tratados con omeprazol.

4. MÉTODOS

4.1. Descripción del Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón

El Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón es una unidad de tercer nivel constituida por 11 camas distribuidas en 4 habitaciones. Una habitación de 6 camas donde se atienden los pacientes más agudos, una habitación de 3 camas para pacientes con estancia más prolongada y 2 habitaciones individuales para pacientes que precisan aislamiento.

El número de ingresos es de 400-500 casos al año siendo una unidad de referencia sobre todo de cirugía cardíaca y trasplante cardíaco. Otros motivos de ingreso son la insuficiencia respiratoria, la sepsis y otros postoperatorios (neurocirugía, cirugía abdominal).

La asistencia clínica se realiza las 24 horas al día por una plantilla de médicos y enfermeras con dedicación completa a los cuidados intensivos pediátricos.

4.2. Características del estudio

El estudio principal fue un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, no ciego. El protocolo fue registrado con el número Eudra-CT OM1//2007-006102-19 y aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El estudio se realizó con una ayuda oficial del Instituto Carlos III en la convocatoria de Ensayos Clínicos No Comerciales EC07/90670.

Los pacientes ingresaron en el estudio una vez firmado el consentimiento informado por los padres o tutores legales.

4.3. Criterios de inclusión de los pacientes

Se incluyeron en el estudio los pacientes ingresados en la UCIP con edad de 1 mes a 14 años y con al menos 2 factores de riesgo de hemorragia digestiva según el índice de Zinner modificado para la edad pediátrica (tabla 1).

4.4 Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio:

- Los pacientes cuyos padres o tutores rehusaron firmar el consentimiento informado.
- Los niños que estaban recibiendo al ingreso en la UCIP o habían tomado en los 15 días previos antagonistas de los receptores H_2 o inhibidores de la bomba de protones.
- Los pacientes que tenían contraindicaciones para la colocación de una sonda nasogástrica.
- Los pacientes que presentaban hemorragia gástrica antes de iniciar el estudio.

Tabla 1. Factores de riesgo de hemorragia digestiva (Índice de Zinner modificado)

Respiratorio	Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva (más de 24 horas en caso de postoperatorio)
Shock	Al menos dos de los siguientes criterios: - Hipotensión: TA < 2 DS para su edad - Mala perfusión periférica. - Oliguria < 0,5 ml/kg/h (de origen no renal). - Necesidad de fármacos vasoactivos: dopamina o donutamina > 10 mcg/kg/min o adrenalina > 0,1 mcg/kg/min.
Sepsis	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con cultivo positivo en una localización o evidencia clínica de infección SRIS: al menos dos de los siguientes criterios - Temperatura rectal > 38°C o < 36°C - FC > 2 DS para su edad - FR > 2 DS para su edad - Leucocitos: > 12.000 ó < 4.000 ó > 10 % de formas inmaduras.
Cardiaco	Uno de los siguientes criterios - Insuficiencia cardíaca aguda que precisa al menos dos de los siguientes tratamientos: fármacos inotrópicos (dopamina o dobutamina > 5 mcg/kg/min, furosemida > 1 mg/kg/día, vasodilatadores en perfusión continua o ventilación mecánica). - Arritmias con repercusión hemodinámica que precisan tratamiento farmacológico agudo, tratamiento eléctrico o marcapasos
Renal	Uno de los siguientes criterios - Urea o creatinina > 2 veces el valor normal para su edad. - Necesidad de técnicas de depuración extrarrenal aguda.
Neurológico	Uno de los siguientes criterios - Trastorno de conciencia agudo con puntuación de Glasgow < 10. - Crisis convulsivas (se excluyen las crisis convulsivas febriles típicas).
Coagulopatía	Uno de los siguientes criterios - Plaquetas < 50.000 UI/ μ L - Actividad de protrombina: < 50 % - Coagulación intravascular diseminada (CID).
Hepático	Uno de los siguientes criterios - GPT > 100 UI/L - Bilirrubina total > 5 mg/dl (de origen hepático).
Metabólico	Acidosis metabólica: pH < 7,3 con CO ₃ H < 17 mEq/L.
Corticoides	Administración de metilprednisolona o equivalentes igual o mayor a 2 mg/kg/día.

4.5 Metodología del estudio principal

Aleatorización

Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatorizada en uno de los 2 grupos terapéuticos que incluyeron 20 pacientes en cada uno:

- GRUPO A. Omeprazol 0,5 mg/kg intravenoso lento en 20 minutos administrado cada 12 horas. Máximo 40 mg/dosis.
- GRUPO B. Omeprazol 1 mg/kg intravenoso lento en 20 minutos administrado cada 12 horas. Máximo 40 mg/dosis.

La infusión del omeprazol se preparó diluyendo el vial de 40 mg de omeprazol en 100 ml de suero fisiológico. La dosis se administró en 20 minutos mediante bomba de infusión continua.

Valoración de estado de gravedad de los pacientes

El estado de gravedad y el riesgo de mortalidad de los pacientes al inicio del estudio fue valorado utilizando tres puntuaciones diferentes PRIMS II (tabla 2) (183), PIM 2 (tabla 3) (184), y PELOD (tabla 4) (185).

Tabla 2. Puntuación PRIMS II (Pediatric risk of mortality score)

	< 1 año	Todos	>1 año	Puntuación
TAS (mmHg)	130-160		150-200	2
	55-65		60-75	2
	> 160		> 200	6
	40-54		50-64	6
	<40		< 50	7
TAD (mmHg)		>110		6
FC (lpm)	<160		>150	4
	<90		<80	4
FR (rpm)	61-90		51-70	1
	>90		>70	5
	apnea		apnea	5
PaO ₂ /FiO ₂		200-300		2
		<200		3
PaCO ₂ (mmHg)		51-65		1
		>65		5
Glasgow		<8		6
Reacción pupilar		Anisocoria/ midriasis fijas y midriáticas		4
				10
TP/TPT		> 1,5 veces /control		2
Bilirrubina total (mg/dl)		>3,5 en >1 mes		6
Potasio (mEq/L)		3-3,5		1
		6,5-7,5		1
		<3		5
		>7,5		5
Calcio (mg/dl)		7-8		2
		12-15		2
		<7		6
		>15		6
Glucosa (mg/dl)		40-60		4
		250-400		4
		>40		8
		>400		8
Bicarbonato (mEq/L)		<16		3
		>32		3

TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; FC (lpm): frecuencia cardiaca (latidos por minuto); FR (rpm): frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto); PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

Tabla 3. Puntuación PIM 2 (Paediatric Index of Mortality)

Variables	Valores (1=sí, 0= no)	Beta
Admisión programada		
Postoperatorio		
Circulación extracorpórea		
Diagnóstico de alto riesgo		
Diagnóstico de bajo riesgo		
Reflejo fotomotor (> 3 mm , fijas, bilateral)		
Ventilación artificial (durante la 1ª hora en UCIP)		
Presión arterial sistólica (mmHg)		0.01395
Exceso de bases (mmHg) (sangre arterial o capilar)		0.1040
FiO ₂ *100 / PaO ₂ (mmHg)		0.2888

Diagnósticos de alto riesgo.

- [0] Ninguno.
- [1] Parada cardiorrespiratoria al ingreso en UCIP.
- [2] Inmunodepresión severa.
- [3] Primera inducción por leucemia o linfoma.
- [4] Hemorragia cerebral espontánea.
- [5] Cardiomiopatía o miocarditis.
- [6] Hipoplasia ventricular.
- [7] Infección por virus de la inmunodeficiencia humana.
- [8] Insuficiencia hepática como diagnóstico principal.
- [9] Patología neurodegenerativa.

Diagnósticos de bajo riesgo.

- [0] Ninguno.
- [1] Asma como diagnóstico principal.
- [2] Bronquiolitis como diagnóstico principal.
- [3] Laringitis aguda como diagnóstico principal.
- [4] Síndrome de apnea obstructiva del sueño como diagnóstico principal.
- [5] CetoÁcidosis diabética como diagnóstico principal.

Tabla 4. Puntuación PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction)

Sistema cardiovascular	FC	< 12 años	>12 años				
		≤195	≤150				0
		>195	>150				10
	TAS (mmHg)	≤1 mes	1m-1año	1-12 a	>12 años		
		<35	<35	<45	<55		0
		35-65	35-75	45-85	55-95		10
	>65	>75	>85	>95		20	
Sistema respiratorio	PaO ₂ /FiO ₂		>70				0
			≤70				10
	PaCO ₂		≤90				0
			>90				1
	Ventilación mecánica		ausente				0
presente				1			
Sistema hepático	GOT		≤950				0
			>950				1
	TP o INR		≤60% ó ≤ 1.4				0
>60% ó >1.4				1			
Renal	Creatinina (mg/L)		<7días	7d-<1 ^a	1-12 ^a	>12 ^a	
			<15,9	<6,2	<11,3	<15,9	0
			≥15,9	≥6,2	≥11,3	≥15,9	10
Hematológico	Leucocitos (10 ⁹ /L)		≥ 4,5				0
			1,5-4,4				1
			< 1,5				10
	Plaquetas (10 ⁹ /L)		< 35				0
			> 35				1
Neurológico	Glasgow		12-15				0
			7-11				1
			4-6				10
			3				20
	Pupilas		Reactivas bilaterales				0
		Fijas bilaterales				10	

FC: frecuencia cardiaca; TAS: tensión arterial sistólica; PaO₂: presión arterial de oxígeno; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; GOT: transaminasa glutámico oxalacética; TP: tiempo de protrombina; INR: razón normalizada internacional.

4.5.a Protocolo de colocación de la sonda nasogástrica y de impedancia intraluminal multicanal. Monitorización del pH gástrico.

A todos los pacientes se les colocó inicialmente una sonda nasogástrica y posteriormente, se insertó una sonda de impedancia intraluminal multicanal cuya posición se confirmó radiográficamente. La sonda de impedancia registró de forma continua el pH esofágico y gástrico y analizó la presencia de reflujo gastroesofágico ácido, alcalino y gaseoso en esófago.

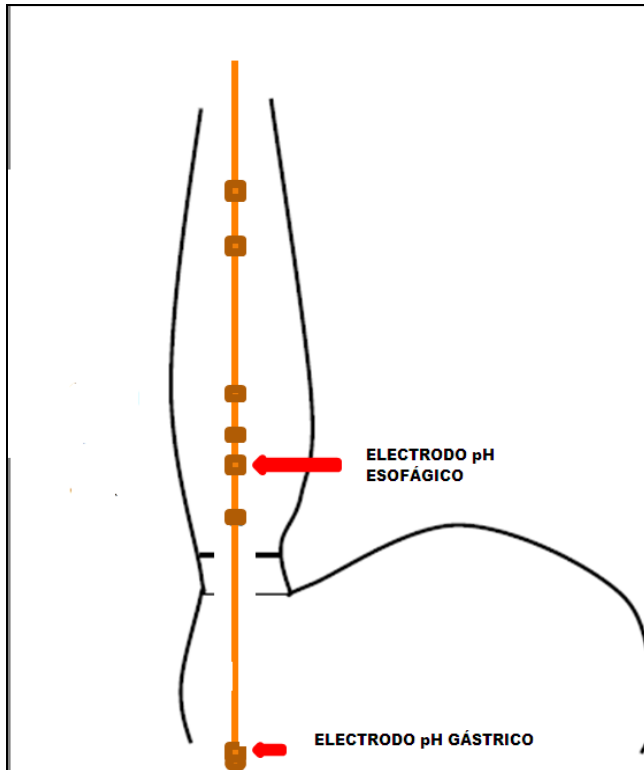
La sonda de impedancia consta de seis canales que quedan situados a 3, 5, 7, 9, 15 y 17 cm por encima del esfínter esofágico inferior (figura 1). Además posee dos canales que permiten medir el pH intragástrico y el esofágico. La sonda se conecta a un monitor portátil (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, Colorado, USA).

Los electrodos de pH fueron calibrados previamente con soluciones de pH 4 y pH 7. Se realizó una grabación continua del pH gástrico y esofágico y de la presencia de reflujo mediante la sonda de pHmetría e impedancia. También se registraron las aspiraciones a través del tubo endotraqueal, los vómitos y la administración del omeprazol.

Cada 2 horas se realizó aspiración del jugo gástrico por la sonda nasogástrica para analizar el pH mediante tiras de papel tornasol y la presencia e intensidad de sangre en jugo gástrico.

Igualmente se estudió la presencia de sangre en todas las deposiciones.

Figura 1. Sonda de impedancia intraluminal multicanal



Registro de datos

Se recogieron los siguientes datos que se anotaron en la hoja de seguimiento del paciente (tabla 5).

- Datos de los pacientes:

- Edad, sexo, peso, talla, diagnóstico.
- Índices de gravedad: PRIMS II, PIM 2, PELOD e índice de riesgo de hemorragia digestiva (Zinner modificado).
- Grupo terapéutico.

- Datos recogidos al inicio de la técnica y diariamente:

- Sangrado nasofaríngeo.

- Datos recogidos al inicio y cada dos horas hasta la finalización del estudio:
 - Parámetros hemodinámicos: frecuencia cardíaca, tensión arterial y presión venosa central.
 - pH gástrico medido por aspirado gástrico con papel tornasol.
 - pH gástrico y esofágico medido mediante sonda de impedancia multicanal.
 - Sangre en jugo gástrico: valorada de forma semicuantitativa de acuerdo a la siguiente escala:
 - Negativa: no hemorragia macroscópica.
 - Leve: hemorragia en posos de café o escasa cantidad de sangre roja.
 - Importante: hemorragia roja continua y/o melena con descenso de la Hb > 2 g/dl y/o la tensión arterial sistólica >20 mmHg.
 - Masiva: hemorragia continua con importante repercusión hemodinámica y/o hematológica que precisa transfusiones frecuentes (>2 en 24 horas).
 - Sangre en heces: mediante examen directo de las heces en todas las deposiciones.

Niveles plasmáticos de omeprazol

Se extrajeron niveles plasmáticos de omeprazol a los 30 minutos, 2 horas y 6 horas de la primera administración del fármaco y antes de la dosis de las 12 y 24 horas.

Las muestras se conservaron en un tubo de heparina de litio hasta su procesamiento en el Laboratorio de Biobanco del Hospital Gregorio Marañón donde se centrifugaron a 3.100 rpm 10 minutos a 4°C extrayéndose dos alícuotas de 0,75 ml de plasma que se guardaron en tubos de plástico de base curva a -80°C hasta su análisis

mediante técnica de cromatografía en tandem asociada a espectrometría de masas. El límite inferior de detección de esta técnica es de 1 ng/ml.

Seguimiento y duración del estudio

Los pacientes se mantuvieron a dieta absoluta durante la realización del estudio.

La duración máxima del estudio fue de 48 horas. Los criterios de finalización del estudio fueron:

- A las 48 h tras la retirada protocolarizada de la sonda de impedancia.
- Cuando el niño dejaba de precisar la sonda nasogástrica.
- Cuando el paciente era dado de alta de la UCIP.
- Si aparecía una hemorragia digestiva importante que precisaba otras medidas terapéuticas.

Tras la finalización del estudio los pacientes continuaron con profilaxis de hemorragia digestiva según el criterio del médico responsable del paciente, y se realizó seguimiento de todos los pacientes hasta el alta de la UCIP para vigilar la aparición de hemorragia digestiva y descartar efectos secundarios atribuibles al omeprazol.

Tabla 5. Hoja diaria de recogida de datos

Nº paciente: **Nº de aleatorización.** **Fecha:** **Día de estudio:**

Peso: **Talla:** **SC:**

Diagnóstico:

Grupo terapéutico y dosis:

PRIMS PIM PELOD ZINNER

Horas	Medicación (omeprazol - ranitidina)	pH gástrico papel	Sangre en jugo gástrico	Impedancia pH gástrico pH2	Impedancia pH esofágico pH1	Sangre en heces
0						
2						
4						
6						
8						
10						
12						
14						
16						
18						
20						
22						
24						

Comentarios específicos:

Sangrado nasofaríngeo: **Sí** **No**

Hemorragia digestiva:

- a) Negativa: no hemorragia macroscópica. La presencia de hemorragia microscópica no tiene ningún valor.
- b) Leve: hemorragia en posos de café o escasa cantidad de sangre roja.
- c) Importante: hemorragia roja continua y/o melena con descenso de la Hb > 2 g/dl y/o la TA sistólica > 20 mmHg.
- d) Masiva: hemorragia continua con importante repercusión hemodinámica y/o hematológica que precisa transfusiones frecuentes (> 2 en 24 h).

4.5.b Análisis de los datos y estudio estadístico

Estudio del pH gástrico mediante pHmetría e impedancia:

Los datos del monitor de pH e impedancia fueron analizados usando el programa BioVIEW versión 5.0.9 (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, Colorado, USA) y revisados manualmente por el Dr César Sánchez Sánchez, experto en Gastroenterología Pediátrica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, creándose un informe final con los resultados.

Para valorar la dosis de omeprazol más adecuada para la profilaxis de la hemorragia digestiva se estudiaron los siguientes parámetros:

- pH gástrico medio.
- Tiempo con pH gástrico superior a 4.
- Número de pacientes con pH gástrico >4 más del 70 % del tiempo de estudio.
- Presencia de hemorragia digestiva.

Análisis estadístico de la comparación de dos dosis de omeprazol

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 18.0 (IBM, Armonk, New York). La comparación entre los dos grupos de tratamiento se llevó a cabo empleando la prueba de la T de Student y la U de Mann-Whitney.

La comparación de las variables cualitativas se llevó a cabo empleando la prueba χ^2 o test exacto de Fisher.

Para la correlación entre los niveles de omeprazol y el pH gástrico así como con otras medidas analizadas se empleó la correlación de Spearman.

Farmacocinética poblacional del omeprazol

La farmacocinética poblacional se define como el estudio de la variabilidad en la concentración de un fármaco entre individuos que reciben un régimen de dosificación estándar. Permite cuantificar tanto la magnitud de la variabilidad dentro de la población de estudio (interindividual) como la contribución de determinadas características demográficas (peso corporal, edad, sexo), fisiopatológicas (funcionalidad renal o hepática) o terapéuticas (tratamientos concomitantes) a dicha variabilidad (186).

Conocer la magnitud de la variabilidad aleatoria o no explicada es importante ya que un aumento de ésta puede disminuir la eficacia y seguridad de un fármaco.

El estudio farmacocinético fue realizado por la Profesora Helena Colom del Departamento de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Barcelona con la colaboración de la Dra Cecilia Manzanares del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

El modelo de farmacocinética poblacional y las simulaciones se llevaron a cabo con el programa NONMEN (nonlinear mixed-effects modelling), version 7.2 (ICON Development Solutions, Ellicott City, MD) [Bauer Maryland 2011]. La evaluación de los modelos mediante exploración gráfica se realizó mediante el programa Xpose versión 4.2.1 implementado en el programa R versión 2.11.1 (187) y con el programa Perl speaks-NONMEM (PsN) version 3.5.3 (188). El análisis no compartimental se realizó con el programa WinNonlin version 5.3 (Pharsight corporation, 1998-2009).

El modelo se desarrolló en 3 etapas:

- 1ª Desarrollo del modelo farmacocinético básico.
- 2ª Selección de covariables y desarrollo del modelo de covariables.
- 3ª Evaluación del modelo final. Para ello se analizaron simultáneamente todos los

datos de concentración frente al tiempo de todos los pacientes utilizando los valores transformados logarítmicamente.

Desarrollo del modelo farmacocinético poblacional básico

Para conseguir una monitorización clínica adecuada de los fármacos es necesario realizar una correcta estimación de los parámetros farmacocinéticos del paciente. El modelo estructural básico describe el comportamiento farmacocinético medio o típico de la población en ausencia de covariables.

En nuestro estudio, para analizar los cambios producidos en la concentración plasmática de omeprazol a lo largo del tiempo, se probaron modelos de uno, dos y tres compartimentos con cinética de eliminación de primer orden (lineal) y de Michaelis-Menten (no lineal). Los modelos se parametrizaron en términos de volumen aparente de distribución (V_d) y aclaramiento (CL) (cinética lineal) o bien de velocidad máxima de eliminación (V_M) y concentración de fármaco a la cual la velocidad de eliminación es igual a la mitad de la máxima (K_M), en el caso de la cinética no lineal.

Tras la elaboración del modelo básico, se creó un modelo estadístico que permitió describir la variabilidad interindividual (expresada como coeficiente de variación porcentual) y el error residual (expresado como desviación estándar) asociado a los parámetros farmacocinéticos.

La selección de modelos se efectuó en base a las diferencias en el valor mínimo de la función objetiva (VMFO), considerándose significativa una p menor de 0,005, lo que corresponde a una diferencia del VMFO de 7.879 unidades para un grado de libertad.

Los niveles de omeprazol que estaban por debajo del límite de cuantificación del método analítico empleado (BOQL) fueron incluidos en el análisis y se trataron como

información censurada siguiendo el método M3 descrito por Karlsson (189). Según este procedimiento los parámetros farmacocinéticos se estimaron mediante el método numérico de estimación Laplaciano que describe la probabilidad relativa según la cual una variable aleatoria tomará un determinado valor.

Desarrollo del modelo de covariables

Una vez identificado el modelo básico se desarrolló un modelo de covariables que incluyó aquellos factores pronósticos (covariables) que podían tener una influencia clínica y estadísticamente significativa en alguno de los parámetros farmacocinéticos del modelo básico.

La introducción de las covariables presenta varias ventajas: disminuye la variabilidad interindividual, identifica subpoblaciones con mayor riesgo de fracaso terapéutico (disminución de la eficacia y/o aumento de toxicidad al tratamiento), aumenta la capacidad predictiva del modelo y permite explorar el posible impacto de otras covariables en los parámetros del modelo.

Las covariables que se consideran habitualmente son el peso, la edad, el sexo, los estados patológicos, el funcionamiento hepático y renal y las interacciones con otros fármacos.

La influencia del peso en el aclaramiento viene cuantificada por un modelo alométrico (190). La alometría es un término que hace referencia a los cambios de dimensión relativa de las partes corporales correlacionados con los cambios en el tamaño total. Describe la relación no lineal entre el tamaño y la función, pudiendo emplearse para comparar individuos en igual estado de desarrollo de la misma especie o de especies diferentes. Muchas variables fisiológicas aumentan de forma exponencial tanto

dentro de una misma especie como entre distintas especies. Según los principios alométricos, el aclaramiento aumenta con un exponente (PWR) de $\frac{3}{4}$ (191), el volumen de distribución con un exponente de 1 y el tiempo medio con un exponente de $\frac{1}{4}$ (192). En nuestro estudio, para conocer el efecto del peso sobre el aclaramiento y el volumen de distribución se empleó la siguiente ecuación:

$$P_j = P_{std} \cdot (WGT/70)^{PWR}$$

donde P_j es el valor individual de un parámetro farmacocinético dado correspondiente al individuo j y P_{std} es el valor típico del mismo parámetro farmacocinético para un adulto de 70 kg. Como en publicaciones previas, se empleó un PWR de 0,75 para el aclaramiento y de 1 para el volumen de distribución.

Posteriormente, se probó el efecto que la edad y el sexo tenían sobre los parámetros farmacocinéticos para identificar posibles diferencias no explicadas por el modelo alométrico.

El efecto de la edad se investigó empleando un modelo sigmoideo hiperbólico o de Hill, (191)

$$\text{Proceso de maduración (PM)} = \text{Edad}^{\text{Hill}} / \text{TM}_{50}^{\text{Hill}} + \text{Edad}^{\text{Hill}}$$

La TM_{50} describe la vida media de maduración y el coeficiente de Hill representa la pendiente del perfil de maduración (191).

El efecto de las covariables se valoró mediante un análisis de regresión múltiple. Se escogieron aquellas que cumplieron los siguientes criterios:

- Disminución del VMFO. Los niveles de significación utilizados fueron del 5% (disminución de >3.841 unidades en el mínimo valor de la función objetiva para incluir las covariables) y del 0,1% (aumento $>10,8$ unidades en el VMFO para excluir las covariables).

- Precisión de los parámetros estimados expresada como error estándar relativo (EER%).
- Reducción de al menos un 10% de la variabilidad interindividual asociada a un parámetro farmacocinético específico.
- Inspección visual de los gráficos con el programa Xpose.

Determinación del AUC de la concentración de omeprazol en función del tiempo

El AUC de la concentración de omeprazol con respecto al tiempo se determinó de 2 maneras, mediante el método no compartimental (trapezoidal-ogotrapezoidal) con Winonlin y según el modelo mediante la fórmula Dosis/CL. El primer método sólo se pudo utilizar para determinar el AUC a los 30 minutos de la dosis puesto que el resto de las determinaciones fueron insuficientes. El segundo método permitió determinar el AUC 0-12 h para cada dosis empleada.

Evaluación de la capacidad predictiva del modelo

La evaluación de la capacidad predictiva del modelo se realizó mediante métodos de estimación bayesianos, análisis “*bootstrap*” de simulación-estimación con remplazo (193) y exploración gráfica mediante las técnicas de exploración predictiva visual (“Visual Predictive Check”, VPC) y exploración predictiva visual posterior (“Posterior predictive check”, PPC) (194).

Simulaciones del modelo base

Tras la creación del modelo final, se creó un nuevo archivo de datos que contenía 40 pacientes con las mismas características demográficas que los sujetos originales.

Para determinar la mediana de los valores de AUC_{0-12h} se llevaron a cabo 1000 simulaciones donde los sujetos recibieron dosis de 0,5, 1, 1,5 y 2 mg/kg. Se escogió el parámetro AUC porque es el marcador de eficacia más relevante (195) y porque era esperable que variara con la dosis administrada y con otras covariables relevantes.

La mediana de los valores AUC_{0-12h} pediátricos tras las cuatro dosis (0,5, 1, 1,5 y 2 mg/kg) fueron divididas por los valores $AUC_{0-\infty}$ descritos tras la administración de 20 mg de omeprazol a adultos (196) para obtener un cociente. Los valores más cercanos a 1 indican la concentración plasmática más similar y así se identifica la dosis recomendada.

Análisis del reflujo gastroesofágico (RGE)

El análisis del RGE se realizó con también con el programa BioVIEW versión 5.0.9 (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, Colorado, USA) comparándose la pHmetría y la impedancia intraluminal multicanal y analizándose los siguientes datos:

pHmetría:

- Número de episodios de RGE.
- Episodio de RGE más largo (segundos).
- Número de episodios de RGE > 5 minutos.
- Tiempo medio de aclaramiento (segundos).
- Porcentaje de tiempo con pH ácido.
- Puntuación de RGE según la escala de Boix-Ochoa (tabla 6).
- Clasificación de RGE: no, leve, moderado, severo

Impedancia intraluminal multicanal

- Número de episodios de RGE.
- Episodio de RGE más largo (segundos).

- Tiempo medio de aclaramiento (segundos).
- Número de episodios de RGE ácidos.
- Número de episodios de RGE ácidos moderados.
- Número de episodios de RGE alcalinos.
- Número de episodios de RGE gaseosos.
- Número de episodios de RGE proximal ácido.
- Número de episodios de RGE proximal alcalino.
- Clasificación de RGE: no, ácido, alcalino, proximal.
- Porcentaje de tiempo ácido distal
- Correlación del RGE con la medicación y los vómitos.

Tabla 6. Escala de Boix-Ochoa

Componentes de la escala Boix-Ochoa	Valores normales
Número de reflujos ácidos	< 27
Número de reflujos ácidos prolongados	< 5,8
Duración del episodio más prolongado	< 22,4
Porcentaje de tiempo de pH<4	< 5,1
Porcentaje de tiempo de pH<4 en bipedestación	< 3,4
Porcentaje de tiempo de pH<4 en decúbito	< 7,4
Puntuación total	< 16,6

Análisis estadístico del estudio del reflujo

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 18.0. Se realizó un análisis de comparación y correlación entre ambas técnicas para la detección del reflujo gastroesofágico. Asimismo, se estableció la relación entre el RGE y la gravedad del paciente, valorada empleando las escalas PRIMS (Pediatric Risk Score of Mortality), PIM2 (Pediatric Risk of Mortality), y PELOD (Pediatric Logistic Organ Dysfunction), la duración de la ventilación mecánica, y las dosis de inotrópicos y sedantes y la administración de relajantes musculares. Éste análisis se realizó empleando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

4.6 Metodología de los estudios secundarios

4.6.a Metodología y análisis estadístico del estudio de comparación de los métodos de valoración del pH gástrico

La medición continua del pH gástrico se realizó mediante la sonda multicanal de impedancia y pH (Sandhill ScientificR, Highlands Ranch, Colorado, USA). Se colocó también una sonda nasogástrica a través de la cual se realizaron aspiraciones del jugo gástrico.

Se realizaron extracciones de jugo gástrico cada dos horas para medición del pH mediante papel tornasol (Universalindikator, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) y se anotó el valor del pH gástrico del pHmetro en ese momento.

Los datos fueron analizados mediante el programa de análisis BioVIEW versión 5.0.9 (Sandhill Scientific, Highlands Ranch, Colorado, USA) y revisados manualmente.

Se realizó una comparación entre el pH gástrico medido con el papel tornasol y por el pHmetro. La correlación entre ambos métodos se estudió mediante la prueba de Pearson. La equivalencia entre las medidas se estableció mediante el índice de concordancia kappa y la prueba de Bland-Altman.

4.6.b Análisis del estudio de los efectos hemodinámicas del omeprazol

La repercusión hemodinámica del omeprazol se realizó analizando la evolución de la frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica, media y diastólica y presión venosa central de forma basal, y a los 15, 30, 60 y 120 minutos de la infusión de omeprazol (tabla 7).

Tabla 7. Hoja de recogida de datos hemodinámicos tras la administración del fármaco

Numero paciente		Número de aleatorización		Fecha	
Peso	Talla	Diagnóstico			
Fármaco y dosis					
PRIMS	PIM	PELOD	ZINNER		
	FC	TAS	TAD	TAM	PVC
Basal					
15 minutos					
30 minutos					
60 minutos					
120 minutos					

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS versión 18.0. Se realizó un análisis comparativo entre las 2 dosis de omeprazol (0,5 mg/kg y 1 mg/kg cada 12 horas) para lo cual se empleó un modelo ANOVA de medidas repetidas. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

4.6.c Análisis de la infección nosocomial asociada al uso de omeprazol

El análisis estadístico se llevo a cabo mediante programa SPSS versión 18.0 (IBM, Armonk, New York). La comparación cualitativa entre los 2 grupos de tratamiento se llevó a cabo empleando la prueba exacta de Fisher.

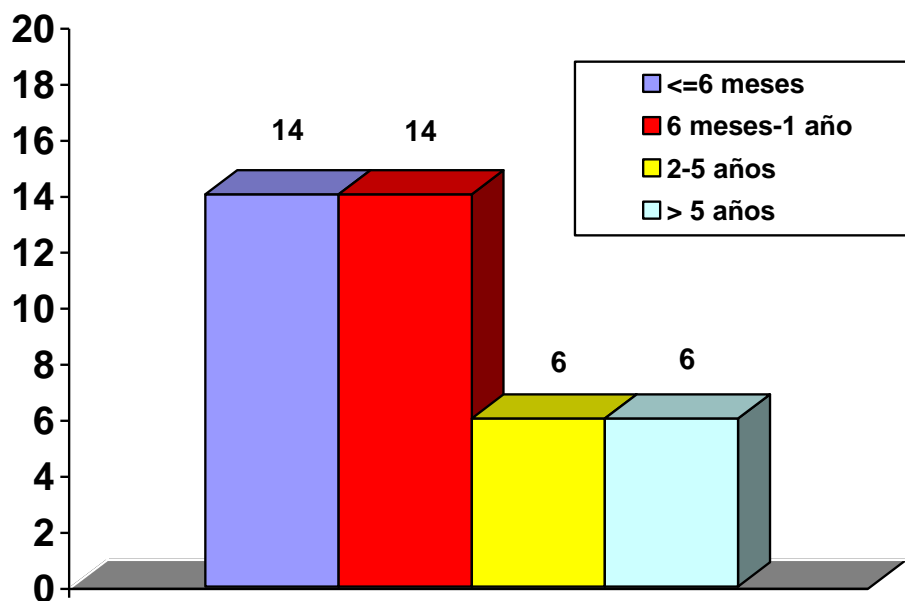
5. PACIENTES

Cuarenta pacientes fueron incluidos en el estudio, 25 niños (57,5 %) y 15 niñas.

La edad media era de $21,4 \pm 27,4$ meses con una mediana de 7 meses y un rango de edad entre 1 mes y 7 años. La mediana del peso fue 6,2 kg (rango 3,5-24,4 kg). Un 70% tenían una edad menor de 12 meses y pesaban menos de 10 kg.

La figura 2 muestra la distribución de los pacientes en rangos de edad.

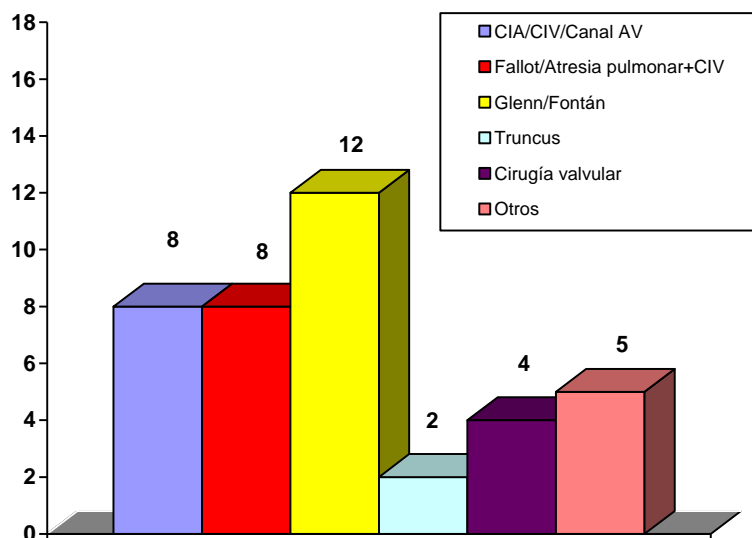
Figura 2. Distribución de los pacientes en rangos de edad.



Treinta y nueve niños ingresaron en la UCIP en el postoperatorio de cirugía de cardiopatías congénitas y la paciente restante en el postoperatorio de una distracción mandibular.

La figura 3 recoge los diagnósticos de los pacientes agrupados por cardiopatías.

Figura 3. Diagnósticos de los pacientes agrupados por tipos de cardiopatías.



CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; Canal AV: canal auriculoventricular.

El valor medio de las puntuaciones de gravedad clínica al inicio del estudio fue: PRIMS II $14,3 \pm 5,9$, PIM 2 $5,9 \pm 6,0$ y PELOD $11,6 \pm 6,4$. El valor medio del Índice de Zinner fue de $2,2 \pm 0,4$.

Todos los pacientes precisaron ventilación mecánica y el 97,5% recibieron fármacos inotrópicos (dosis media: dopamina $7,3 \pm 2,9$ mcg/kg/min y adrenalina $0,08 \pm 0,1$ mcg/kg/min).

La duración media del estudio fue de $46,4 \pm 8,1$ horas. La duración media del ingreso en la UCIP fue de $15,9 \pm 17,6$ días (mediana 9,5 días; rango intercuartil 4,7-24,2 días). Fallecieron 3 pacientes: uno por hemoptisis masiva, otro como consecuencia de una hipertensión pulmonar intratable y el último como consecuencia de un fallo multiorgánico.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados del estudio principal

6.1.a pH gástrico y hemorragia digestiva

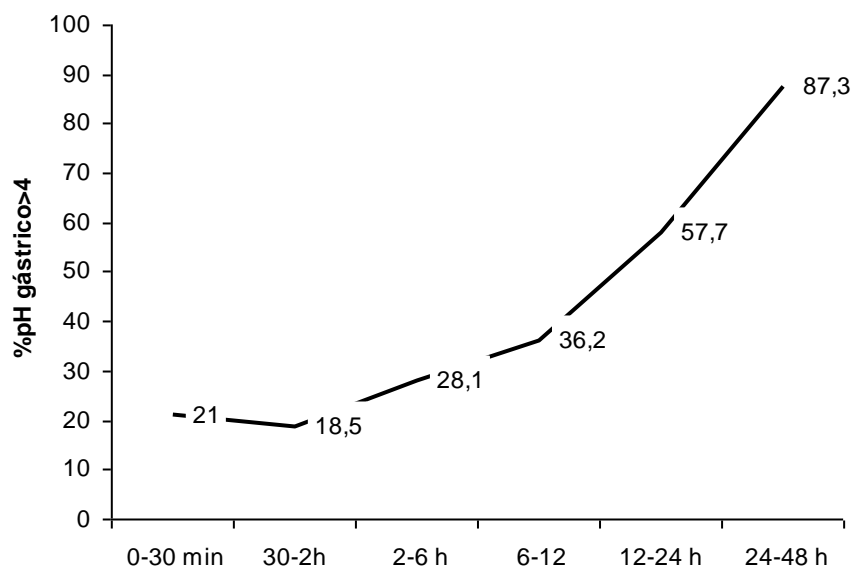
Efecto sobre el pH gástrico

El tratamiento con omeprazol mantuvo un pH gástrico >4 durante el 57,8% del tiempo de estudio; solamente el 37% de los pacientes presentó un pH >4 el 70% del tiempo.

El porcentaje de tiempo de pH gástrico >4 aumentó progresivamente a lo largo del tiempo de estudio (figura 4), siendo el porcentaje de tiempo con pH >4 entre las 24 y 48 horas (76%) significativamente mayor que en las primeras 24 horas (47,8%; $p=0,001$).

La media del pH gástrico en las primeras 24 horas fue $4,2 \pm 1,8$ y aumentó hasta $5,5 \pm 2,2$ en las segundas 24 horas del estudio ($p < 0,001$).

Figura 4. Evolución del pH gástrico (porcentaje de pH gástrico >4)



Comparación entre las dos dosis de omeprazol

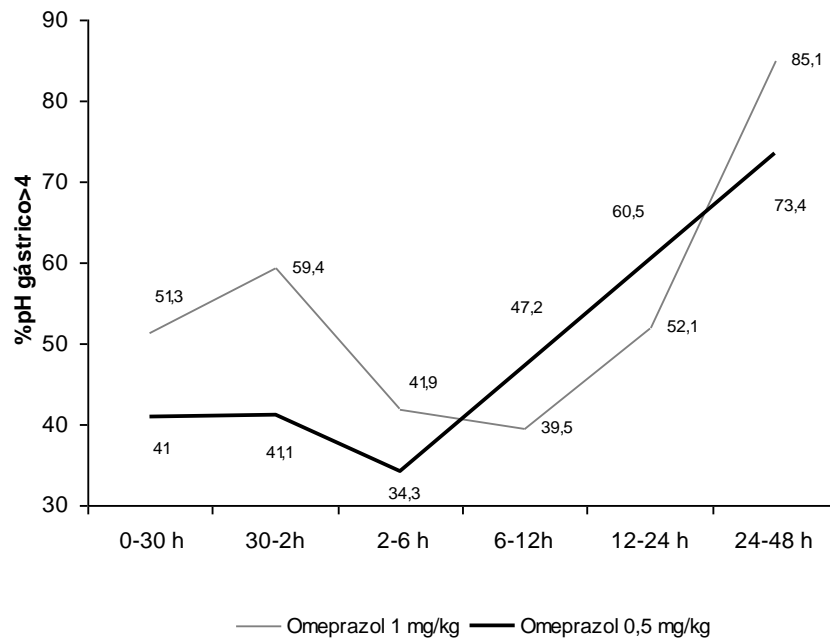
Con la dosis de 0,5 mg/kg de omeprazol la media del pH gástrico aumentó de $4,1 \pm 1,9$ en las primeras 24 horas a $4,9 \pm 2,5$ en las segundas 24 horas ($p = 0,102$), mientras que con la dosis de 1 mg/kg el incremento fue estadísticamente significativo de $4,5 \pm 1,8$ a $6,1 \pm 1,6$ ($p = 0,01$).

El pH gástrico medio fue superior con la dosis de 1 mg/kg ($5,2 \pm 1,5$) que con la dosis de 0,5 mg/kg ($4,4 \pm 1,8$) aunque las diferencias no fueron significativas ($p = 0,169$).

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre las 2 dosis de omeprazol en relación al porcentaje de tiempo con pH gástrico >4 (55 % con la dosis de 0,5 mg/kg y 60,8 % con la dosis de 1 mg/kg; $p = 0,666$). Con ambas dosis el porcentaje de tiempo con un pH gástrico >4 fue significativamente mayor en la segunda parte del tiempo de estudio: 0,5 mg/kg dosis, 49,9% versus 65,5% ($p = 0,03$); 1 mg/kg dosis, 46,6% versus 84,5% ($p < 0,001$).

El porcentaje de tiempo con pH gástrico > 4 durante las segundas 24 horas fue mayor con 1 mg/kg dosis que con 0,5 mg/kg dosis ($p = 0,036$) (figura 5).

Figura 5. Evolución del pH gástrico (porcentaje de pH gástrico >4) para las dosis de 1m/kg y 0,5 mg/kg de omeprazol.



Comparación según la edad

Los niños menores de 1 año, mantuvieron un pH gástrico > 4 durante más tiempo (65,8% del tiempo de estudio) que los pacientes mayores de 1 año (48%), $p = 0,055$.

Comparación del pH gástrico en relación a la gravedad clínica

No existió asociación significativa entre las escalas de gravedad PRIMs, PIM2 y el PELOD y la escala de riesgo de hemorragia gastrointestinal determinada por el Índice de Zinner y el porcentaje de tiempo con un pH gástrico >4 para ninguna de las dosis (tabla 8).

Tabla 8. Asociación entre los índices de gravedad y riesgo de hemorragia digestiva y el porcentaje de pH gástrico >4 para la dosis de 0,5 y 1 mg/kg.

	Omeprazol 0,5 mg		Omeprazol 1 mg		P
	Mediana	RIQ	Mediana	RIQ	
PRIMS	15	(9-17)	13	(10-18)	0,573
PIM	2,2	(1,9-12,4)	2,2	(1,9-13,9)	0,915
PELOD	12	(10-13)	12	(10-16)	0,748
ZINNER	18	(85,7)	14	(73,7)	0,461

Efecto sobre la hemorragia digestiva

Ninguno de los pacientes presentó hemorragia digestiva clínicamente significativa durante el tiempo de ingreso en la UCIP. El 57% de los pacientes tuvo signos de hemorragia digestiva leve (posos de café en el aspirado gástrico) sin que existieran diferencias significativas entre ambos grupos (55,5 % de los pacientes tratados con 0,5 mg/kg y 58,8% de los tratados con 1 mg/kg; $p=0,716$).

Mortalidad

Tres pacientes fallecieron (7,5%), 1 en el grupo de 1 mg/kg y 2 en el grupo de 0,5 mg/kg. Las causas de la muerte fueron fallo multiorgánico, hipertensión pulmonar y hemoptisis masiva. Ninguna de las muertes estuvo relacionada con la administración de omeprazol.

Niveles plasmáticos de omeprazol

Las variaciones en los niveles plasmáticos medios de omeprazol se muestran en las figuras 6 y 7.

Tras la administración de ambas dosis de omeprazol se observó un incremento rápido en la concentración plasmática de omeprazol (a los 30 minutos), con una disminución posterior progresiva ($p = 0,001$ para ambos grupos).

Los niveles plasmáticos de omeprazol con la dosis de 1 mg/kg fueron significativamente superiores a los alcanzados con la dosis de 0,5 mg/kg ($p = 0,001$). Las diferencias fueron superiores entre los 30 minutos y las 2 horas y después se redujeron a lo largo del tiempo.

Existió una correlación moderada entre el porcentaje de tiempo con pH gástrico >4 y los niveles de omeprazol a las 2 horas ($r = 0,344$, $r^2 = 0,118$; $p = 0,05$). La correlación entre los niveles de omeprazol a las 6 horas y el porcentaje de tiempo de pH gástrico > 4 entre las 6 y las 12 horas fue moderada ($r = 0,397$, $r^2 = 0,157$; $p = 0,03$). No existió correlación entre los niveles de omeprazol y el pH gástrico a las 12 ni a las 24 horas.

Figura 6. Evolución global de los niveles plasmáticos de omeprazol

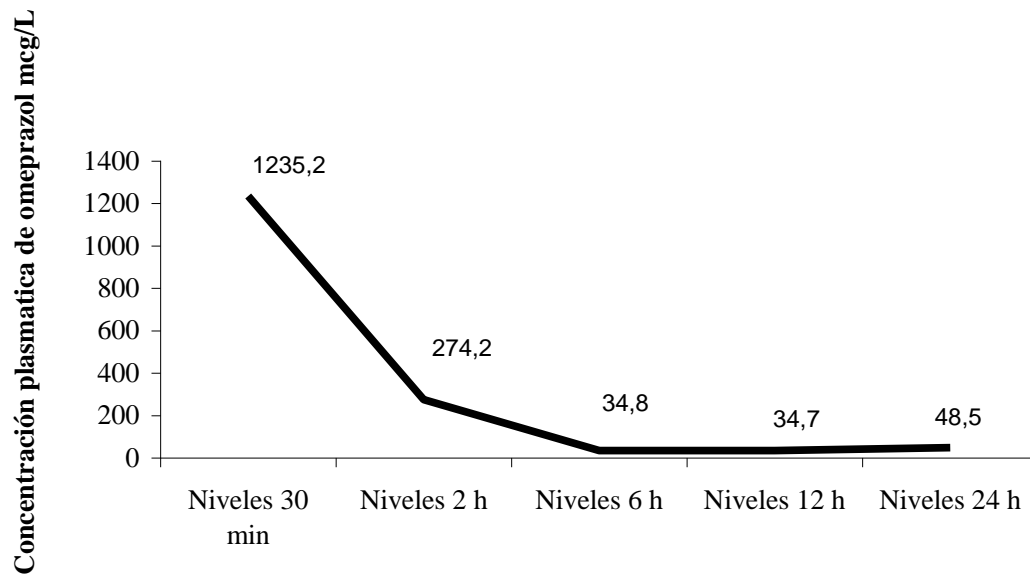
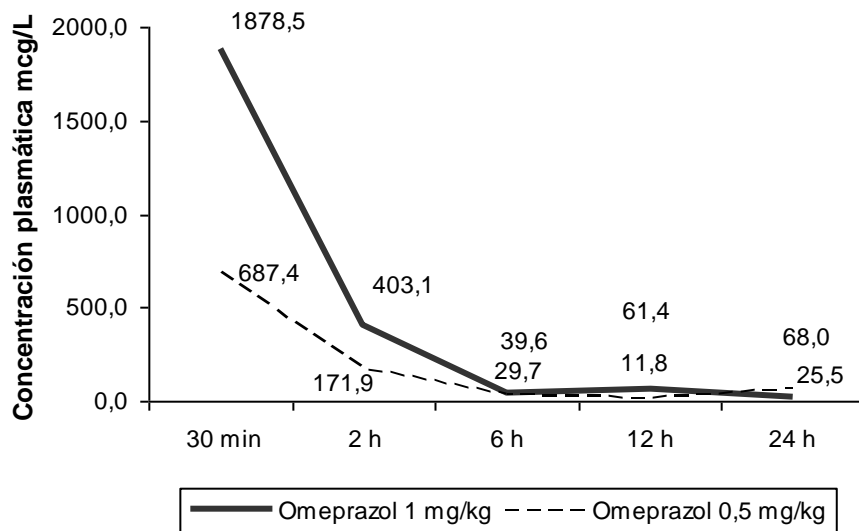


Figura 7. Evolución de los niveles plasmáticos de omeprazol con las diferentes dosis



Resumen

- La dosis de omeprazol de 1 mg/kg consiguió un pH gástrico mayor y un mayor porcentaje de tiempo de pH gástrico mayor de 4 que la dosis de 0,5 mg/kg.
- Ninguna de las dos dosis consiguió un porcentaje de pH gástrico >4 mayor del 70% en las primeras 24 h de estudio. El pH gástrico y el porcentaje de tiempo de pH gástrico > 4 fueron mayores, con ambas dosis, durante las segundas 24 horas de estudio.
- No se produjo hemorragia digestiva clínica significativa con ninguna de las dos dosis de omeprazol.
- No existió buena correlación entre los niveles plasmáticos de omeprazol y el pH gástrico.

6.1. b Estudio de farmacocinética poblacional

Concentraciones plasmáticas de omeprazol

En el análisis farmacocinético final se emplearon 186 muestras plasmáticas de omeprazol, de las cuales, 53 (28,5%) se encontraron por debajo del límite inferior de cuantificación de la técnica.

La concentración plasmática máxima (C_{max}) se alcanzó a los 30 minutos de la administración para ambas dosis, aunque fue superior para la dosis de 1 mg/kg (mediana 1692,1, rango 319,17- 3157,7 µg/L vs mediana 692,2 rango 3-1879,6 µg/L).

Modelo farmacocinético poblacional

El comportamiento farmacocinético del omeprazol se describió mediante un modelo lineal bicompartimental con cinética de eliminación de primer orden parametrizado en términos de aclaramiento total de omeprazol (CL), volumen de distribución del compartimento central (VC), aclaramiento distribucional (CLD), y volumen de distribución del compartimento periférico (VP).

La variabilidad interindividual se asoció solamente al aclaramiento plasmático, de forma que el volumen de distribución fue el mismo para todos los individuos de la población.

En el modelo de covariables, únicamente el peso resultó ser una covariable influyente en los valores del aclaramiento plasmático de forma estadísticamente significativa. El modelo de efectos mixtos empleado para identificar subpoblaciones (metabolizadores lentos y rápidos) tampoco fue significativo.

Los valores de los parámetros farmacocinéticos estimados a partir del modelo final se resumen en la tabla 9.

Los valores medios de los parámetros farmacocinéticos fueron: aclaramiento total (CL): $7,0 \pm 10,2$ L/h, volumen de distribución central (VC): $7,0 \pm 4,6$ L y volumen de distribución periférico (VP): $108,7 \pm 71,4$ L.

La elevada variabilidad interpaciente asociada a los valores del aclaramiento plasmático (75,5%; EER 2,6%) así como la elevada variabilidad residual (130%; EER 5,2%) observadas en el modelo básico se mantuvieron también en el modelo final.

El análisis “*bootstrap*” reveló que todos los parámetros se estimaron con una precisión adecuada y los intervalos de confianza del 95% asociados a cada parámetro incluyeron el valor poblacional del parámetro en todos los casos.

El análisis gráfico también confirmó que el modelo final describió los datos satisfactoriamente.

La figura 8 muestra los valores de las concentraciones de omeprazol observadas y predichas individual y poblacionalmente.

La figura 9 muestra los valores de CL estimados a partir del modelo final, normalizados por peso corporal, representados frente a distintos pesos. El CL fue mayor para los niños de menor peso que para los de mayor peso.

Valores de la Cmax y el AUC de la concentración de omeprazol en función del tiempo

La Cmax media de la población de estudio fue de $1138,1 \pm 866,6$ mcg/L. Al estudiar los dos grupos de tratamiento por separado se observó que la media de la Cmax en el grupo tratado con 1 mg/kg fue superior a la del grupo tratado con 0,5 mg/kg ($1691,9 \pm 896,5$ vs $584,4 \pm 304,1$ mcg/L).

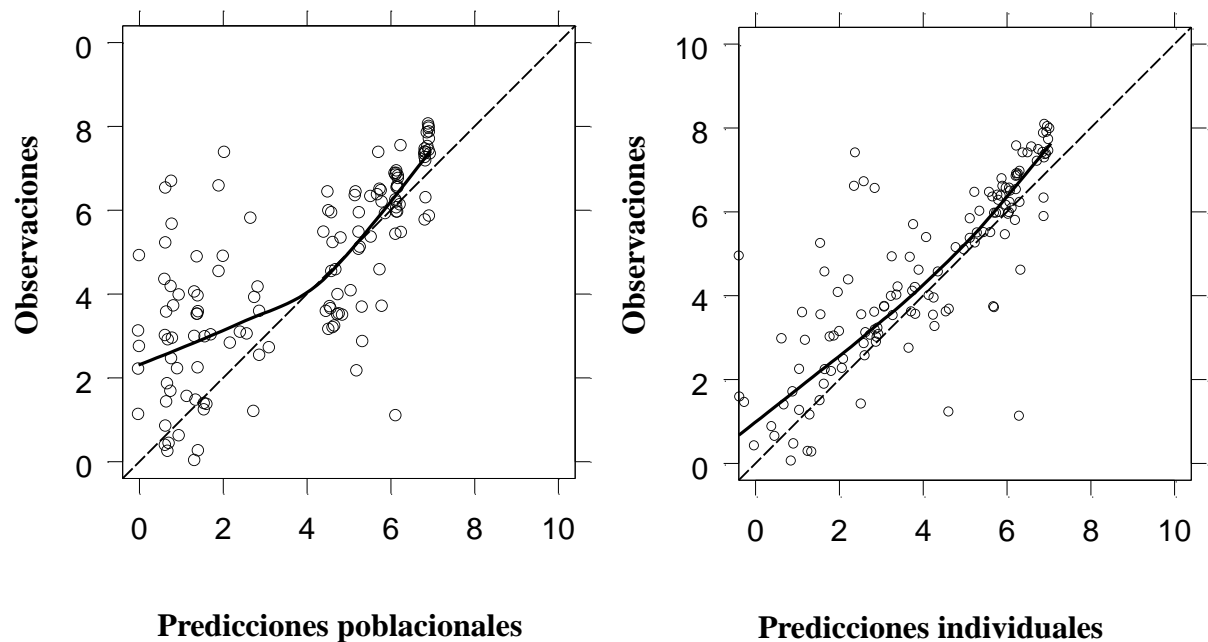
La mediana del AUC_{0-last} (del primer al último valor registrados) fue superior en el grupo tratado con 1 mg/kg que en el tratado con 0,5 mg/kg, siendo sus valores respectivos 2108,8 mcg/L/h (rango 180-2680) y 565,3 mcg/L/h (rango 470-5790). Los valores medios de AUC en los distintos intervalos de tiempo se recogen en la figura 10.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos poblacionales del omeprazol estimados a partir del modelo final y resultados del análisis de bootstrap efectuado a partir del mismo.

Parámetro estimado (EER)*			Resultados
Parámetro	Unidades	Modelo final	“bootstrap” (95% CI) ^{\$}
Parámetros farmacocinéticos			
CL	L/h	24,9 (10,1)x(P/70) ^{0.75}	(4,7-30,8)
V _C	L	53,9 (11,0) x(P/70)	(5,9-74,9)
CL _D	L/h	4,23 (19,6) x(P/70) ^{0.75}	(0,50-7,93)
V _P	L	674 (0,89) x(P/70)	(264,2-1911,6)
Variabilidad interindividual			
VI _{CL}	%	76,0 (2,6)	(40,9-100,9)
Variabilidad residual			
Proporcional	%	130,0 (5,3)	(110,9-161,2)

CL = aclaramiento plasmático; V_C y V_P = volúmenes de distribución para los compartimentos central y periférico; CL_D = aclaramiento intercompartimental entre los compartimentos central y periférico; VI= variabilidad interindividual. La VI y la variabilidad residual están expresadas como coeficiente de variación (%). P = peso corporal en kg. 70 = peso corporal estándar en kg para un adulto; CI = intervalo de confianza. Todos los parámetros finales estimados se muestran con el error estándar relativo indicado entre paréntesis (EER%). ^{\$}Obtenido a partir de 200 muestreos mediante el método “bootstrap”, seguidos de la estimación correspondiente de parámetros en cada muestra a partir del modelo final desarrollado.

Figura 8. Concentraciones de omeprazol observadas y predichas individual y poblacionalmente de 2 pacientes del modelo farmacocinético final.



Gráficos correspondientes al modelo farmacocinético final.

El panel de la izquierda representa las concentraciones plasmáticas de omeprazol observadas frente a las concentraciones de omeprazol predichas poblacionalmente.

El panel de la derecha representa las concentraciones plasmáticas de omeprazol observadas frente a las concentraciones de omeprazol predichas individualmente.

La línea sólida: muestra la tendencia general de los datos.

Figura 9. Valores del aclaramiento plasmático poblacional de omeprazol (L/kg/h) normalizados por el peso.

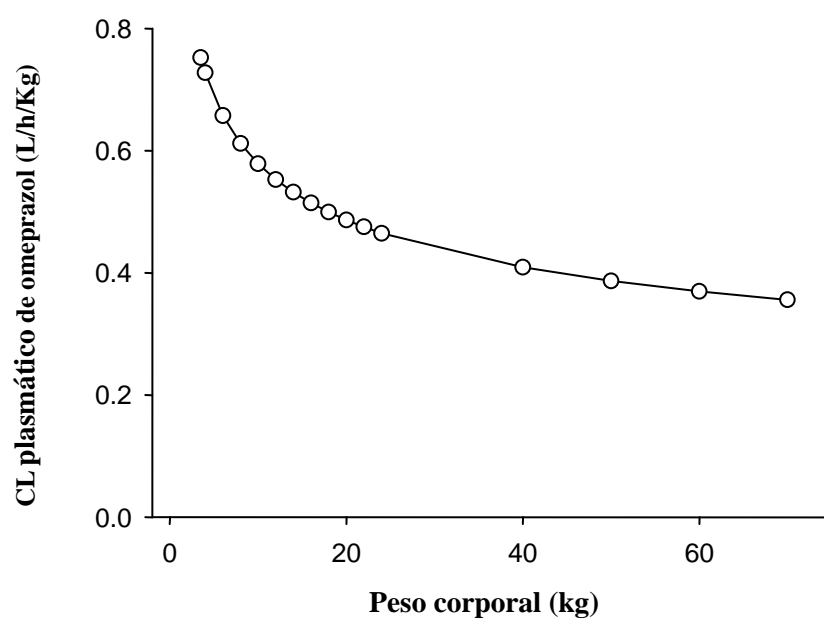
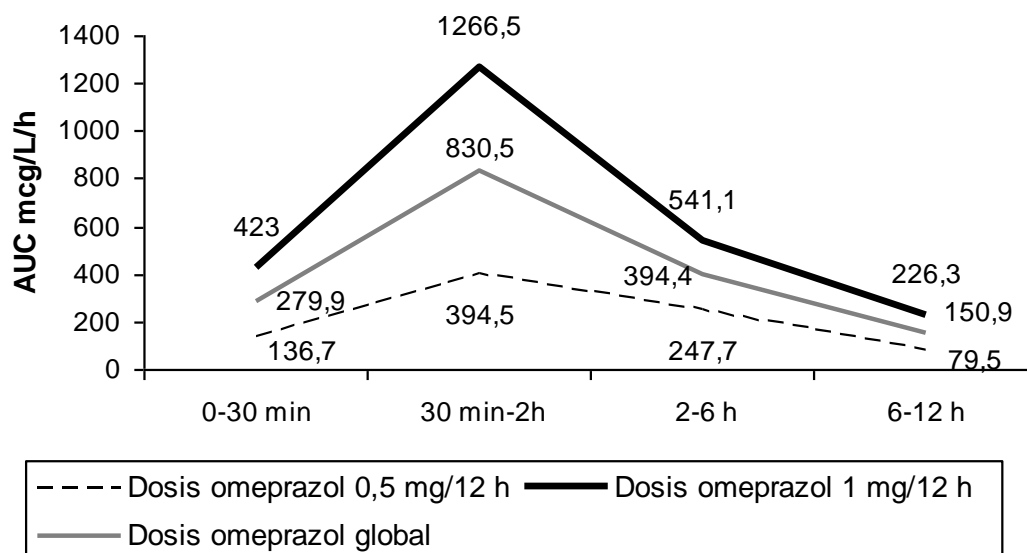


Figura 10. Valores del AUC (mcg/L/h) en los distintos intervalos de tiempo para las dosis de 0,5, 1 mg/kg y dosis total de omeprazol

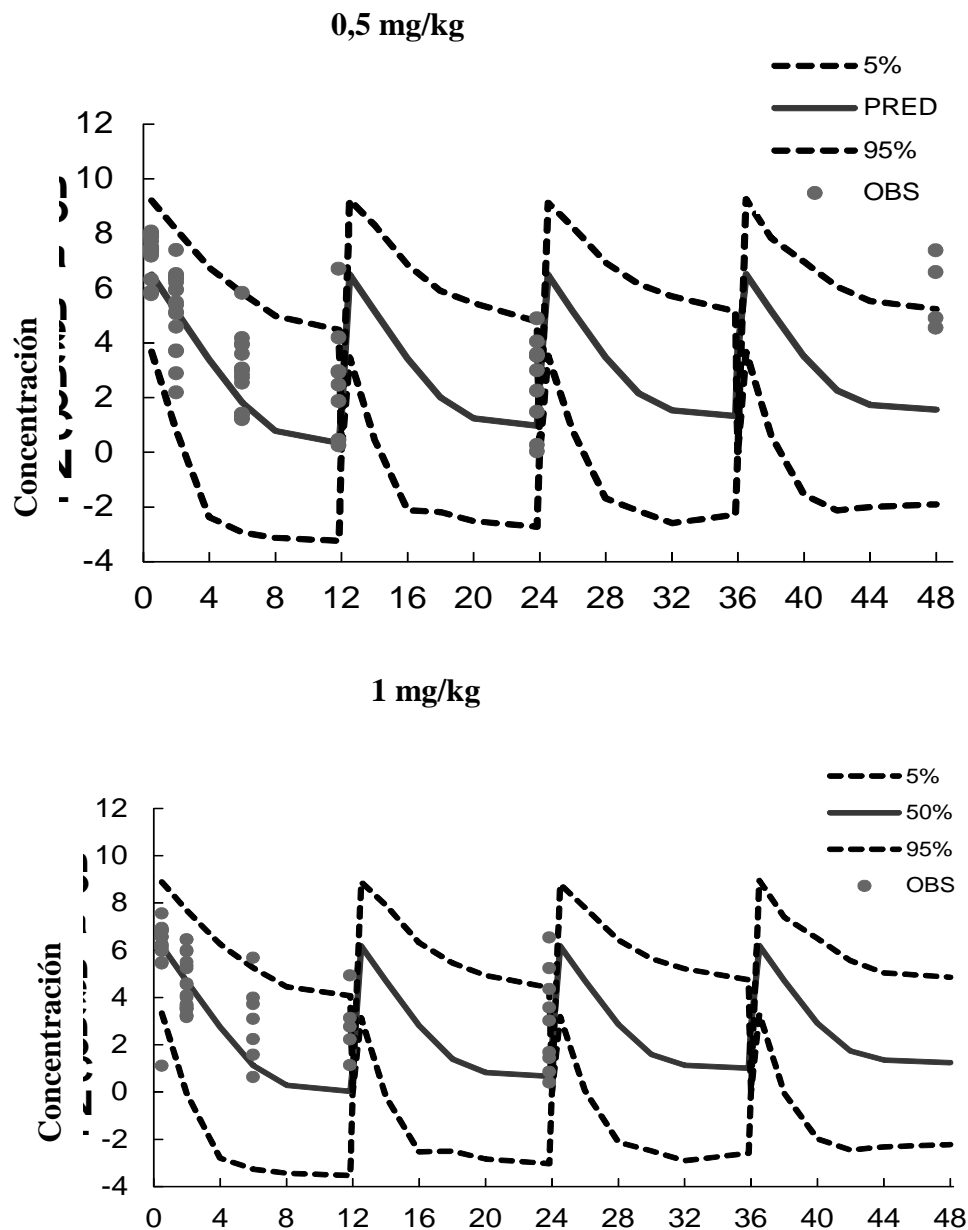


Evaluación de la capacidad predictiva del modelo

La representación gráfica mediante el análisis predictivo visual (VPC) (figura 11) muestra que los datos simulados por el modelo son similares a los datos observados experimentalmente, excepto en el caso de las concentraciones mínimas en las que se observó una predicción a la baja.

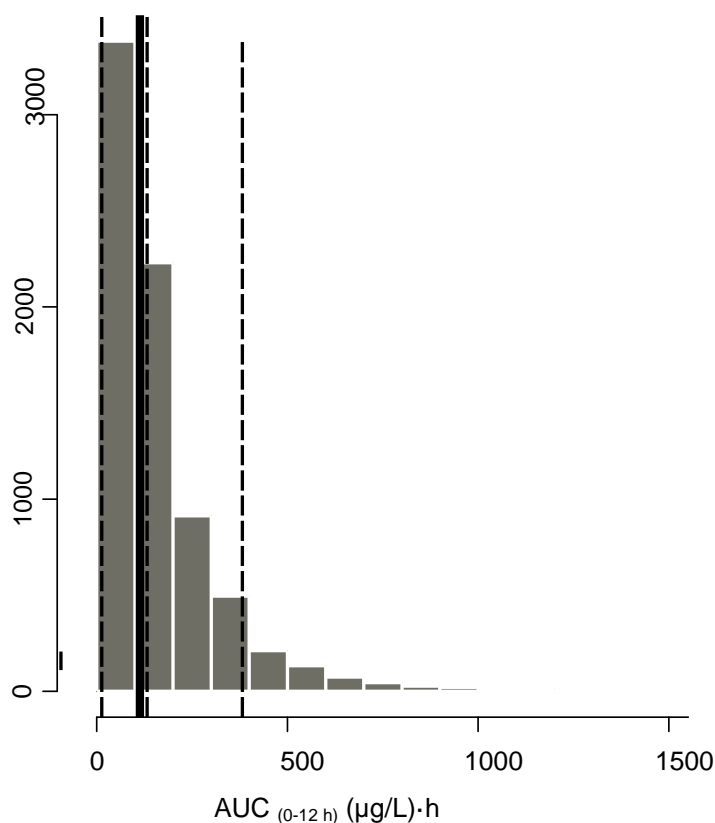
La representación gráfica mediante el análisis predictivo posterior (PPC) (figura 12), también indica una predicción adecuada de los datos originales. Por otra parte, la mediana de los valores simulados de AUC_{0-12h} se encontró dentro de los percentiles 5 y 95 de los valores AUC_{0-12h} observados.

Figura 11. Representación gráfica (VPC) de las concentraciones plasmáticas simuladas por el modelo frente a las observadas experimentalmente para las dosis de 0,5 mg y 1 mg/kg de omeprazol.



Medianas e intervalos de confianza del 95% de concentraciones simuladas a cada tiempo para 1000 individuos obtenidas a partir de 1000 simulaciones con el modelo final. Círculos (concentraciones observadas), Línea sólida (mediana de las predicciones, percentil 50). Líneas discontinuas (percentiles 5 y 95). OBS: observado. PRED: predicho.

Figura 12. Representación gráfica (PPC) de la mediana del AUC_{0-12h} de los datos simulados de omeprazol ($[\mu\text{g/L}]\cdot\text{h}$) superpuestos con el valor de la mediana y los percentiles 5 y 95% de los AUC_{0-12H} observados.



La mediana de los valores AUC_{0-12h} simulados (línea sólida) se encontró entre los percentiles 5 y 95 de los valores AUC_{0-12h} observados (líneas discontinuas) en todos los casos.

Simulaciones a partir del modelo

Los resultados de los datos AUC_{0-12h} simulados tras la administración intravenosa de 0,5, 1, 1,5 y 2 mg/kg de omeprazol y el cociente entre la mediana de los valores AUC_{0-12h} y los valores $AUC_{0-\infty}$ tras la administración de 20 mg intravenoso en adultos se detallan en la tabla 10. De acuerdo con estos datos, el cociente más cercano a 1 se consiguió con la dosis de 1 mg/kg. Se utilizó el valor de $AUC_{0-\infty}$ (1,44 $[\mu\text{g/L}]\cdot\text{h}$) tras la

administración de una dosis intravenosa única de 20 mg de omeprazol en vez de AUC_{0-12h} porque este último no ha sido descrito en la literatura. Sin embargo, ello no debería afectar de forma relevante a los resultados, dado que las concentraciones a partir de las 8 horas postadministración de 20 mg por vía intravenosa en adultos estuvieron por debajo del límite de cuantificación ($3 \mu\text{g/L}$), lo que implica que no son esperables valores altos de las áreas extrapoladas, y que los valores $AUC_{0-\infty}$ deberían ser próximos a los valores AUC_{0-12h} .

La tabla 11 resume el porcentaje de pacientes que alcanzaron exposiciones dentro de la mediana AUC_{0-12h} recomendada ($1,62 [\mu\text{g/L}] \cdot \text{h} \pm 20\%$ intervalo $(1,30-1,98 [\mu\text{g/L}] \cdot \text{h})$ y aquellos que mostraron exposiciones fuera de este límite para 3 rangos de peso diferentes (3-6 kg, >6-14 kg y >14-25 kg). En los tres rangos aproximadamente un 20% de los pacientes se encontraron dentro del intervalo del $\pm 20\%$ y más del 60% de los pacientes mostraron valores de AUC_{0-12h} superiores a $1,30 [\mu\text{g/L}] \cdot \text{h}$.

Tabla 10. Cocientes entre el valor de la mediana de los valores de AUC_{0-12h} simulados en la población estudiada frente a la mediana de los valores de $AUC_{0-\infty}$ en adultos que recibieron 20 mg de omeprazol intravenoso.

Dosis (mg/kg)	AUC_{0-12h} ($\mu\text{g/L}$)·h	Razón
0,5	0,77	0,53
1,0	1,62	1,13
1,5	2,43	1,68
2,0	3,24	2,25

La dosis diana debería ser la que proporciona un cociente entre los valores de AUC simulados a partir de dicha dosis y los valores de $AUC_{0-\infty}$ de 1,44 ($\mu\text{g/L}$)·h (correspondientes a una dosis intravenosa de 20 mg en un paciente adulto) de uno.

Tabla 11. Media AUC_{0-12h} simulada tras la administración de 1 mg/kg de omeprazol intravenoso a niños de diferentes pesos junto al porcentaje de pacientes que lograron una AUC por debajo de 1,30, entre 1,30 y 1,95, o por encima de 1,95 ($\mu\text{g/L}$)·h.

Peso (kg)	$AUC_{0-12h} < 1,30$	$AUC_{0-12h} = 1,30-1,98$	$AUC_{0-12h} > 1,98$
3-6	44,2	20,9	34,9
6-14	38,6	20,9	40,5
14-25	27,8	21,0	51,1

Resumen

- La farmacocinética del omeprazol intravenoso siguió un modelo bicompartimental con cinética de orden 1 y eliminación lineal.
- El aclaramiento del omeprazol intravenoso fue menor cuanto mayor era el peso de los pacientes, siendo independiente de la edad.
- La dosis de 1 mg/kg consiguió un área bajo la curva de la concentración de omeprazol en función del tiempo superior a la dosis de 0,5 mg/kg.

6.1.c Estudio del reflujo gastroesofágico

Incidencia del reflujo gastroesofágico en niños críticos

Se analizó la presencia de reflujo gastroesofágico por pHmetría e impedancia multicanal en 36 de los 40 pacientes (18 de cada grupo terapéutico). Tres de los niños fueron excluidos porque el registro no quedó grabado y el cuarto porque el registro fue demasiado corto para tener validez.

La duración media del estudio fue de $45,4 \pm 10,4$ horas (mediana 48,5, rango 20,4-62,8 horas).

La pHmetría detectó un total de 171 episodios de RGE en 25 de los 36 pacientes (69,4%), con una media de $4,7 \pm 8,3$ episodios por cada paciente (mediana 1,7 episodios; rango 0-35 episodios).

La IIM detectó 338 episodios de RGE en 30 de los 36 pacientes (83,3%) con una media de $9,3 \pm 16$ episodios por paciente (mediana 2; rango, 1-79).

El número de episodios de reflujo diagnosticado por pHmetría fue menor que el diagnosticado por impedancia ($p=0,018$) y hubo una correlación moderada entre las dos técnicas ($r=0,58$, $p=0,001$).

El 36,1 % de los pacientes fueron diagnosticados de RGE por IIM y sólo un 11 % por pHmetría.

Duración y características del reflujo

La duración media del episodio de reflujo más largo diagnosticado por pHmetría fue de 99 segundos (rango 12 segundos-164,4 minutos), mientras que con la impedancia fue de 170,3 segundos (rango 2 segundos-19 minutos).

Todos los episodios detectados por la pHmetría fueron ácidos, mientras que los

episodios detectados por la impedancia fueron ácidos en 68 casos (20,1%), ácido débil en 182 casos (53,8%), y alcalinos en 88 casos (26%). Además, la impedancia detectó 171 episodios tipo gas (tabla 12).

Con la impedancia, 4 pacientes presentaron 16 episodios de reflujo que alcanzaron los canales superiores. Diez de estos episodios fueron ácidos y seis alcalinos. Este tipo de RGE no pudo ser detectado por la pHmetría convencional.

No existieron diferencias estadísticamente significativas en el número o tipo de episodios de RGE en los distintos grupos de edad medidos por ambas técnicas (tabla 13).

Tres pacientes presentaron vómitos. De ellos, sólo uno fue diagnosticado de RGE por pHmetría mientras que los tres tuvieron RGE mediante la técnica de impedancia.

Gravedad del RGE

Cuando se analizó la gravedad del reflujo mediante la escala de Boix-Ochoa, 4 de los pacientes (11,1%) fueron diagnosticados de RGE mediante pHmetría siendo el RGE ácido en todos ellos.

Empleando los estándares de normalidad para adultos sanos, se diagnosticó de RGE mediante impedancia en 13 pacientes (36,1%), siendo el RGE ácido débil en 6 casos, alcalino en 6 casos y mixto en 1.

La impedancia fue capaz de detectar el RGE en 3 de los 4 pacientes diagnosticados por pHmetría. Dos de los episodios fueron diagnosticados por la impedancia como alcalinos, uno como ácido y el otro no fue detectado.

Análisis del reflujo gastroesofágico en función de la gravedad de los pacientes

La puntuación PRIMS media fue $14,3 \pm 5,4$, el PIM 2 medio de $5,9 \pm 6,2$ y la puntuación media del PELOD de $11,8 \pm 6,3$. La gravedad clínica de los pacientes al ingreso fue similar en ambos grupos terapéuticos sin existir diferencias significativas en ninguna de las tres puntuaciones de gravedad.

No se encontró relación entre la gravedad clínica de los pacientes al ingreso medida por la escala PIM 2 y el número de episodios de RGE. Sin embargo, existió una correlación inversa entre el PRIMS y el número de episodios medido por impedancia, y entre el PELOD y el número de episodios de RGE medido por pHmetría y por impedancia (tabla 14).

Tabla 12. Características del reflujo gastroesofágico

Paciente	Número de RGE por pHmetría	Tiempo de aclaramiento pHmetría (seg.)	Número de RGE por IIM	Tiempo de aclaramiento IIM (seg.)	Duración máxima del RGE (seg.)	Tipo de RGE
1	2,4	287	1	8	450	Alcalino
2	0	0	37	10	336	Alcalino
3	1	53	3	5	7,8	Ácido
4	2	49	2	2	2,1	Ácido
5	1	0	1	39	39,2	Ácido
6	2,9	437	2	6	11,7	Ácido
7	0	0	15	21	306	Ácido débil, gas
8	6,9	110	6	45	960	Ácido débil
9	0	0	0	0	0	
10	0	0	1	24	24	Ácido débil
11	35,2	204	46	36	324	Ácido, gas
12	0,8	5038	2	50	90	Ácido débil
13	3,8	31	0	0	0	
14	0	0	1	6	6,3	Ácido débil
15	6,4	62	24	34	1140	Ácido débil, ácido
16	0	0	0	0	0	
17	33	115	79	17	216	Ácido débil, alcalino
18	5,6	113	1	30	29,6	Ácido débil
19	21	58	10	19	144	Ácido débil, gas
20	1,5	17	0	0	0	
21	3,4	107	22	11	138	Ácido débil, gas
22	2,7	49	0	0	0	
23	7	61	11	17	23,5	Ácido débil
24	4,7	285	1	8	8,3	Ácido
25	1	26	9	6	258	Ácido débil
26	0	0	2	361	606	Ácido débil
27	0,5	48	2	67	132	Ácido débil, gas
28	4,3	841	20	12	48	Ácido débil, gas
29	0	0	1	23	23,2	Alcalino
30	0	0	10	3	168	Alcalino
31	13	146	1	90	90	Alcalino
32	1	239	1	27	26,5	Ácido, gas
33	7,6	26	34	11	330	Ácido débil
34	0	0	0	0	0	
35	2,2	49	1	107	108	Ácido
36	0	0	6	12	84	Alcalino, gas

REG: reflujo gastroesofágico; IIM: impedancia intraluminal multicanal; seg: segundos.

Tabla 13. Tipo de RGE en función de la edad (meses)

	< 6 m	6-12 m	>12 m	P
Número de episodios de RGE ácidos	12	9	30	0,697
Número de episodios de RGE ácido débil	38	10	29	1
Número episodios de RGE alcalinos	29	20	9	0,653
Número de episodios de RGE gas	10	43	24	0,976

REG: reflujo gastroesofágico

No existieron diferencias estadísticamente significativas en los distintos grupos de edad.

Tabla 14. Correlación entre las escalas de gravedad y el RGE

		PIM	PRIMS	PELOD
pHmetría	Correlación	0,72	-0,146	-0,41
	Significación	0,67	0,406	0,013
Impedancia intraluminal multicanal	Correlación	-0,155	-0,408	-0,34
	Significación	0,36	0,014	0,03

REG: reflujo gastroesofágico; PIM2: Paediatric Index of Mortality; PRIMS: Pediatric Risk of Mortality Score; PELOD: Paediatric Logistic Organ Dysfunction

Relación del RGE con otros factores

Se analizó la relación del RGE con la administración de fármacos vasoactivos (dopamina, adrenalina), fármacos sedantes (midazolam, fentanilo), relajantes musculares (vecuronio) y ventilación mecánica.

Fármacos vasoactivos

El 97,5 % de los pacientes recibió dopamina, con una dosis media de 7,3 $\mu\text{g/kg/min}$ (rango, 5-10 $\mu\text{g/kg/min}$) y el 37,5 % adrenalina (dosis media 0,08 $\mu\text{g/kg/min}$; rango 0,01-0,5 $\mu\text{g/kg/min}$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de fármacos vasoactivos y el número de reflujos medidos por pHmetría o impedancia. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre la dosis de inotrópicos y el tipo de reflujo (tabla 15). Aunque en el caso de la adrenalina se encontró asociación estadística con el número de RGE medidos por IIM, no existió significación clínica.

Tabla 15. Asociación entre los fármacos vasoactivos y el reflujo gastroesofágico

	Dopamina	Adrenalina
	p	p
Número de RGE pHmetría	0,236	0,872
Número de RGE impedancia	0,200	0,024
RGE ácido	0,095	0,248
RGE moderado-ácido	0,336	0,065
RGE alcalino	0,937	0,645
RGE gas	0,036	0,142
RGE ácido proximal	0,937	0,865
RGE alcalino proximal	0,863	0,790

Fármacos sedantes y relajantes musculares

El 97,5% de los pacientes recibió midazolam (dosis media 3,3 µg/kg/min; rango, 0,5-10 µg/kg/min), el 100% fentanilo (dosis media 3,1 µg/kg/min; rango, 0,5-6 µg/kg/h), y el 30,5% vecuronio (rango 0,05-0,1 mg/kg/h).

No existieron diferencias significativas entre la dosis de fármacos sedantes y el número de RGE medidos por pHmetría o impedancia. Tampoco se encontraron diferencias significativas con el tipo de reflujo (tabla 16). Aunque en el caso del fentanilo se encontró asociación estadística con el número de RGE medidos por IIM, no existió significación clínica

Los pacientes que recibieron vecuronio presentaron menos episodios de RGE medidos por IIM que los no relajados (p=0,001). Lo mismo ocurrió en el caso de la

pHmetría aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ($p=0,520$).

Los pacientes que precisaron vecuronio tuvieron mayor gravedad clínica que aquellos que no precisaron relajantes musculares (PRIMS $18,9 \pm 4,8$ frente a $12,1 \pm 4,2$, $p=0,001$; PIM $8 \pm 7,1$ frente a $4,9 \pm 5,6$, $p=0,03$; PELOD $15,7 \pm 5$ frente a $10 \pm 6,1$, $p=0,05$).

Tabla 16. Asociación entre las dosis de sedantes y el reflujo gastroesofágico

	Midazolam (p)	Fentanilo (p)
Número de RGE pHmetria	0,971	0,467
Número de RGE impedancia	0,720	0,029
RGE ácido	0,541	0,135
RGE moderado-ácido	0,774	0,287
RGE alcalino	0,205	0,135
RGE gas	0,127	0,058
RGE ácido proximal	0,747	0,820
RGE alcalino proximal	0,641	0,725

Ventilación mecánica

La media de la duración de la ventilación mecánica fue de $11,7 \pm 17,9$ días. No existió relación entre la presencia de RGE y la duración de la ventilación mecánica ($p=0,238$).

Infección respiratoria

Diez pacientes (25%) desarrollaron infección nosocomial del tracto respiratorio. Solamente 2 de ellos fueron diagnosticados de RGE, ambos mediante IIM.

Mortalidad

Dos de los pacientes en los que se realizó estudio del reflujo fallecieron. Ninguno de ellos presentó RGE.

Comparación del RGE en relación con la dosis de omeprazol

Comparación según la pHmetría

Los niños que recibieron 0,5 mg/kg de omeprazol presentaron 91 episodios de RGE y 80 los que recibieron 1 mg/kg ($p=0,859$). Dos pacientes en cada grupo terapéutico fueron diagnosticados de RGE, según el índice de reflujo de Boix Ochoa, 3 presentaron RGE leve y uno moderado.

Con la dosis de omeprazol 0,5 mg/kg, la duración del episodio más largo fue de 164 minutos y aparecieron 11 episodios de más de 5 minutos; mientras que con la dosis de 1 mg/kg el episodio más largo duró 94 minutos y aparecieron 10 episodios mayores de 5 minutos.

El tiempo medio de aclaramiento fue de $347,7 \pm 1139,8$ segundos para la dosis de 0,5 mg/kg y de $110,4 \pm 204,5$ segundos para la dosis de 1 mg/kg ($p<0,001$).

Comparación según la impedancia intraluminal multicanal

Los pacientes tratados con 0,5 mg/kg de omeprazol presentaron un menor número de episodios de RGE (97) que los tratados con 1 mg/kg (256) ($p=0,035$).

El tiempo medio de aclaramiento fue de $30,6 \pm 75,4$ segundos en los niños tratados con 0,5 mg/kg y $42,6 \pm 4,4$ segundos en los que recibieron 1 mg/kg ($p < 0,001$).

Cuatro pacientes tratados con la dosis de 0,5 mg/kg fueron diagnosticados de RGE (3 eran ácido débil y uno alcalino). Nueve pacientes tratados con la dosis de 1 mg/kg presentaron RGE, de los cuales 5 fueron alcalinos, 1 mixto y 3 ácido débil.

Uno de los pacientes tratados con 0,5 mg/kg/dosis y 4 de los tratados con 1 mg/kg/dosis presentaron reflujo proximal. El reflujo fue ácido en el paciente tratado con 0,5 mg/kg y en uno de los tratados con 1 mg/kg, siendo alcalino en los otros 3 pacientes.

Resumen

- Un porcentaje importante de los pacientes presentó reflujo gastroesofágico.
- La impedancia intraluminal multicanal detectó una mayor incidencia de RGE (36,3 %) que la pHmetría (11,1 %).
- Los episodios de reflujo fueron fundamentalmente de tipo ácido débil o alcalino.
- Con la dosis de omeprazol de 0,5 mg/kg la incidencia de RGE fue menor que con la dosis de 1 mg/kg.
- No existió relación entre el RGE con la gravedad clínica, la duración de la ventilación mecánica y la dosis de los fármacos inotrópicos y sedantes.
- Los pacientes tratados con relajantes musculares presentaron una menor incidencia de RGE, sin significación estadística en el caso de la pHmetría, que el resto de los pacientes.
- No existió relación entre el RGE y la infección respiratoria nosocomial.

6.2 Resultados de los estudios secundarios

6.2.a Comparación del pH gástrico medido mediante pHmetria y tiras de papel tornasol

Se comparó la utilidad de la sonda de pHmetría-impedancia y el papel tornasol para valorar el pH gástrico por encima o por debajo de 4, en 471 mediciones en 34 pacientes.

El pH gástrico medio medido por el electrodo fue de $4,3 \pm 2,5$ y el medido por el papel tornasol en el aspirado gástrico de $3,9 \pm 2,2$ ($p < 0,001$).

El 49,6 % de las mediciones del aspirado gástrico con papel tornasol y el 49,8 % de las realizadas por el pHmetro tenían un pH mayor o igual a 4.

Se realizó un análisis estadístico en el que se estudió la correlación y la concordancia entre ambos métodos. La correlación entre las 2 técnicas fue de 0,59 ($p < 0,001$) y el índice de concordancia kappa 0,54 (figura 13).

En el estudio de Bland-Altman la media de las diferencias entre ambos métodos fue de 0,41, pero existió una amplia dispersión de los valores (media ± 2 SD, $-3,6 \pm 4,8$) (figura 14).

Al comparar ambos métodos para valorar si el pH gástrico estaba por encima o por debajo de 4 se encontró una concordancia del 77%.

Figura 13. Correlación entre el pH gástrico medido por pHmetría y por papel tornasol

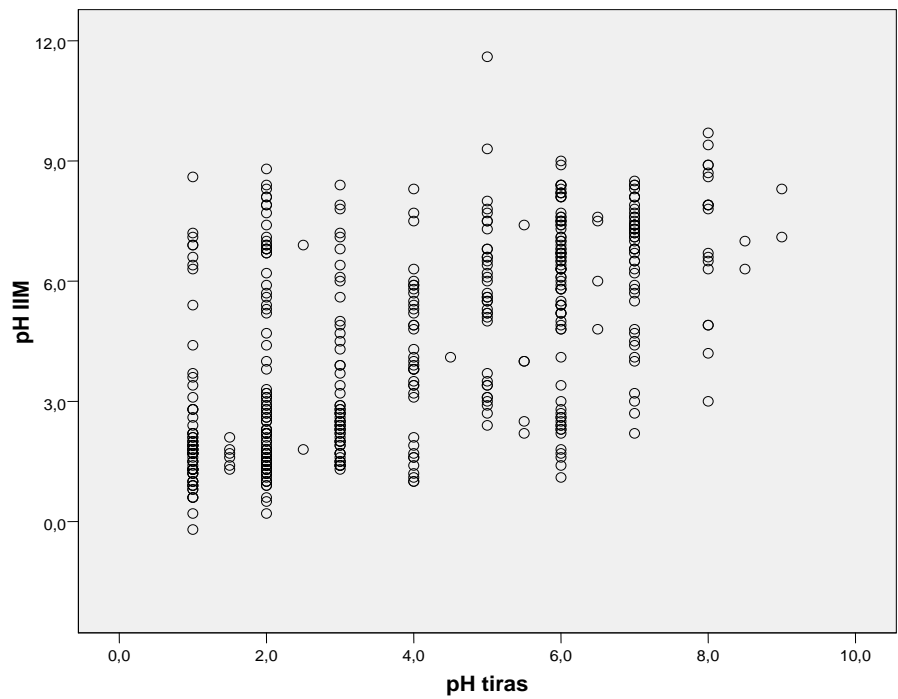
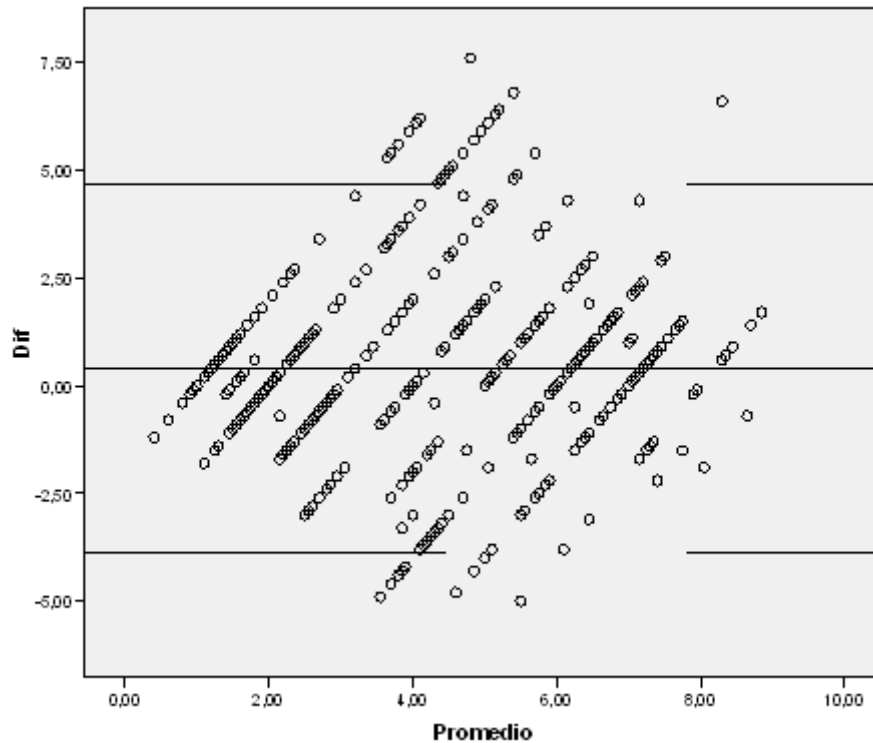


Figura 14. Concordancia entre el pH gástrico medido por pH metría y por papel tornasol. Análisis de Bland Altman.



Resumen

- Existió una correlación aceptable entre ambos métodos de medición del pH gástrico, pero la concordancia fue baja con un alto grado de dispersión. Los resultados de ambos métodos al clasificar el pH de las muestras por encima de 4 o no coincidieron en un 23% de los casos.

6.2.b Estudio de las alteraciones hemodinámicas producidas por el omeprazol

Tras la administración de omeprazol no se produjeron modificaciones significativas en el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca, tensión arterial ni en la presión venosa central en los 120 minutos de observación. Ninguno de los pacientes precisó modificación del tratamiento inotrópico como consecuencia de la administración del omeprazol.

Tampoco se objetivaron diferencias en la frecuencia cardíaca (figura 15), tensión arterial media (figura 16) ni presión venosa central (figura 17) al comparar las dos dosis de omeprazol.

Figura 15. Evolución de la frecuencia cardíaca media (FC en lpm) en cada grupo de tratamiento.

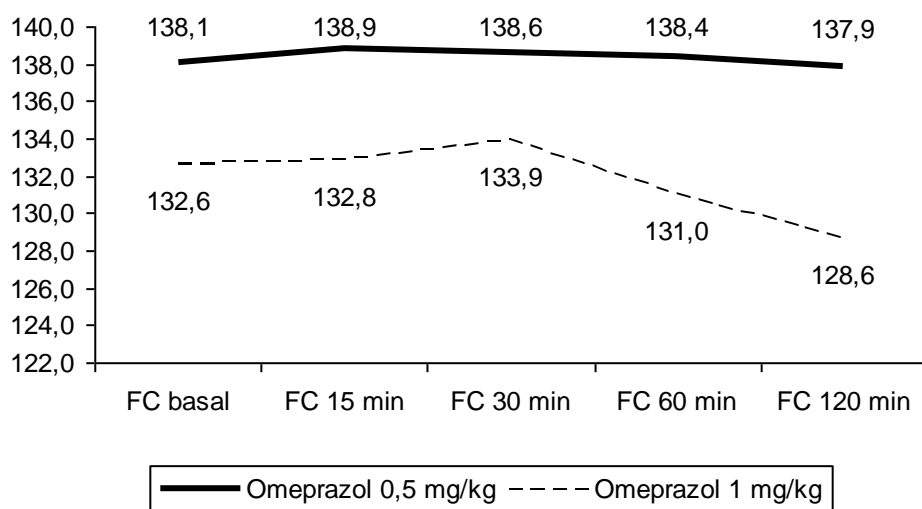


Figura 16. Evolución de la tensión arterial media (TAM en mmHg) en cada grupo de tratamiento.

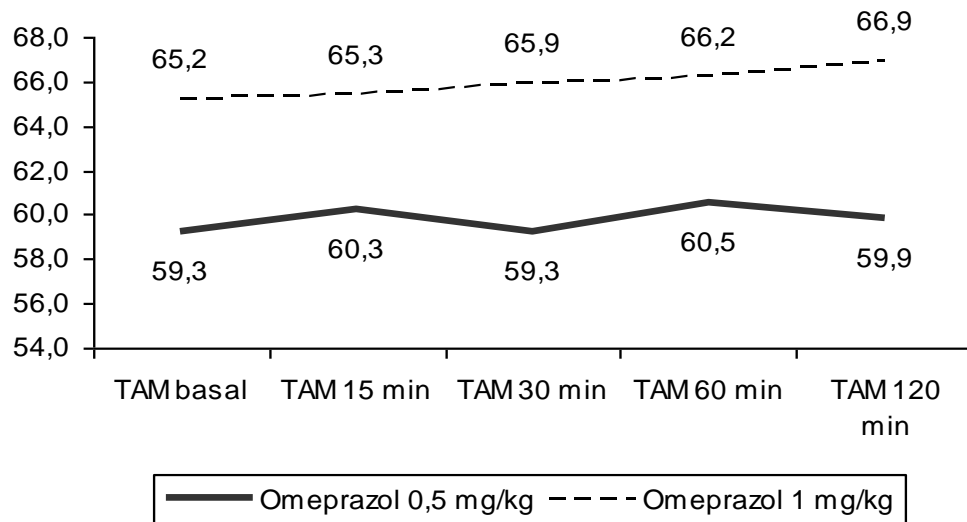
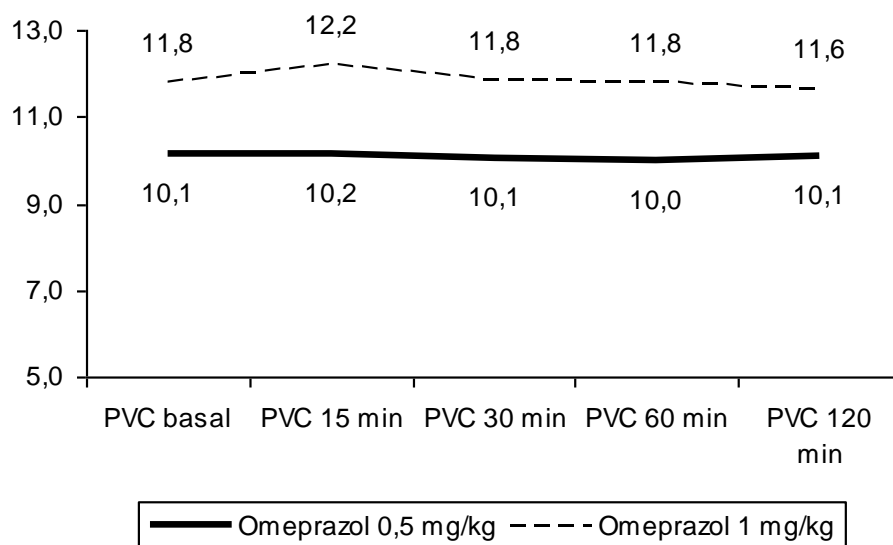


Figura 17. Evolución de la presión venosa central media (PVC en mmHg) en cada grupo de tratamiento.



6.2.c Estudio de la infección nosocomial secundaria a la administración de omeprazol intravenoso

Se diagnosticaron infecciones del tracto respiratorio (ITR) en el 25% de los pacientes (10/40). Las infecciones fueron precoces (en las primeras 48 horas) en 4 casos y tardías en 6 niños. El 30% de los pacientes tratados con 0,5 mg/kg de omeprazol y el 20% de los pacientes tratados con 1 mg/kg presentaron ITR sin que existieran diferencias significativas en la incidencia de ITR entre las dos dosis de omeprazol ($p=0,715$).

Los microorganismos responsables de la ITR fueron: *Escherichia Coli*, *Klebsiella Oxitoca*, *Moraxella Catarralis*, *Haemophilus Influenza*, *Enterobacter Cloacae*, *Acinetobacter*, *Serratia Marcenses*, *Streptococo Pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Klebsiella Pneumoniae*.

Los pacientes que desarrollaron ITR precisaron mayor tiempo de ventilación mecánica que aquellos que no tuvieron infección ($24,8 \pm 4,4$ días frente a $5,7 \pm 7,5$ días, $p < 0,05$). Dos de los pacientes presentaron ITR tardías precisando ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).

Cuatro niños (2 en cada grupo) tuvieron infección digestiva por *Clostridium difficile*, que se manifestó con fiebre y diarrea.

7. DISCUSIÓN

7.1 ESTUDIOS PRINCIPALES

7.1.a Análisis del pH gástrico y relación con la hemorragia digestiva

Riesgo de hemorragia digestiva

Los pacientes críticos presentan un riesgo elevado de desarrollar lesiones agudas de la mucosa gástrica desde las primeras 24 horas del ingreso (8). La incidencia de hemorragia digestiva clínicamente significativa puede llegar hasta el 1,5%, asociándose a un aumento de la morbilidad y de la estancia media hospitalaria (197,198). Por este motivo los pacientes críticos pueden beneficiarse del tratamiento profiláctico (199).

Sin embargo, aunque la profilaxis frente a la hemorragia digestiva puede disminuir significativamente el sangrado, su administración no está exenta de efectos adversos (8) por lo que es importante definir aquellos pacientes que pueden beneficiarse de ella. En nuestro estudio solamente se incluyeron pacientes con riesgo de hemorragia digestiva según la escala de Zinner pediátrico modificada (23).

Fármaco y vía de administración

Los inhibidores de la bomba de protones son los agentes más eficaces en la reducción de la secreción ácida (113) y no desarrollan tolerancia (8).

Los IBP han demostrado mayor capacidad de inhibición de la acidez gástrica que los antagonistas de los receptores de histamina en adultos (115,200,201). En niños críticos existen menos datos, pero los IBP también han demostrado aumentar más el pH gástrico y durante mas tiempo que la ranitidina (119), por lo que pueden ser de elección en la profilaxis de la hemorragia gástrica en las unidades de cuidados intensivos

pediátricos.

La absorción oral de los fármacos en los pacientes críticos, puede estar alterada por la hipomotilidad intestinal (99), la atrofia intestinal y la alteración de la actividad enzimática secundarias a la hipoperfusión y el ayuno (100). Estos factores pueden hacer que la administración oral no asegure una correcta absorción. Por otra parte, la vía intravenosa permite una rápida elevación de los niveles séricos de los fármacos, como encontramos en nuestro estudio, y por tanto de su inicio de acción. En adultos, el omeprazol administrado por vía intravenosa ha demostrado ser más eficaz que el administrado por vía oral para el control del pH gástrico (106), neutralizando la acidez gástrica de forma más rápida (202).

Efecto del omeprazol sobre el pH gástrico

En nuestros pacientes el tratamiento con omeprazol intravenoso consiguió mantener un pH >4 durante el 57,8% del tiempo de estudio, y solamente el 37% de nuestros pacientes consiguió mantener un pH >4 más del 70 % del tiempo. Sin embargo, se objetivó un incremento del porcentaje de tiempo de pH gástrico > 4 a partir de las 24 horas, lo que coincide con estudios previos en los que la administración repetida de omeprazol origina un aumento del efecto antisecretor (98,112,203) como consecuencia del aumento de su biodisponibilidad (203).

En un estudio realizado por Udd y cols (204) en adultos con úlcera péptica sangrante también se observaron diferencias significativas en la media del pH gástrico entre los intervalos de 0-24 horas y 24-48 horas, y estas diferencias disminuyeron al tercer día.

Al comparar los dos grupos terapéuticos, se encontró que los pacientes tratados con 1 mg/kg de omeprazol intravenoso presentaron un incremento del pH gástrico y del porcentaje de pH gástrico >4 mayor que los tratados con 0,5 mg/kg. Estos resultados coinciden con los encontrados por otros autores en adultos (204) y niños (98). Probablemente, esto es debido a que el incremento de la dosis produce un incremento de la biodisponibilidad del omeprazol y como consecuencia, una mayor inhibición de la secreción ácida (84).

Los niños de menor edad y peso mantuvieron un mayor porcentaje de pH >4 durante más del 70% del tiempo que los niños mayores a pesar de que el aclaramiento del fármaco fue superior en los niños de menor peso, lo que apoya el hecho de que el efecto antisecretor depende más del número y la fuerza de unión de los enlaces covalentes formados entre el omeprazol y la bomba ATPasa que de su concentración plasmática (205). Por otra parte, también podría influir la relativa aclorhidria que existe durante los primeros meses de vida (206) o que la tasa de recambio de la bomba de protones pudiera ser diferente en los lactantes que en los niños mayores y en los adultos, aunque esto último es difícil de probar (98).

En nuestro estudio no se encontró correlación entre la gravedad clínica de los pacientes, el riesgo de hemorragia digestiva y el porcentaje de tiempo de pH gástrico >4. Esto sugiere que el efecto de inhibición de la secreción ácida gástrica por el omeprazol es independiente de la gravedad clínica del paciente.

Efecto sobre la hemorragia digestiva

El 57% de nuestros pacientes presentó posos de café en el aspirado gástrico, sin diferencias entre las dos dosis, pero en ninguno de ellos la hemorragia digestiva fue clínicamente significativa. Por tanto, nuestros datos no permiten comparar la eficacia de las dos dosis de omeprazol en la prevención de la hemorragia digestiva.

Tampoco podemos analizar la eficacia del omeprazol en la profilaxis de la hemorragia digestiva, ya que por motivos éticos, no se incluyó un grupo control en el que no se realizara profilaxis.

Correlación del pH gástrico con los niveles plasmáticos

El omeprazol tiene una vida plasmática media corta de 60 minutos debido al metabolismo hepático de la enzima CYP (20,205).

Al igual que lo referido en otro estudio (85), no encontramos correlación entre los niveles de omeprazol y el pH gástrico. La causa más probable es que el grado de inhibición de la secreción ácida del omeprazol no se correlaciona directamente con su concentración plasmática sino con la formación de enlaces covalentes entre el fármaco y los residuos de la subunidad alfa de la bomba ATPasa (85,203).

Esto explica que a pesar de tener una vida media corta la inhibición de la secreción ácida por el omeprazol puede durar hasta 36 horas (84). Sin embargo, como el omeprazol se administra en forma de prodroga que se activa en presencia de la secreción ácida gástrica, es importante mantener unos niveles plasmáticos elevados hasta que se produzca la inhibición de la secreción ácida (85).

7.1.b Farmacocinética poblacional del omeprazol

Farmacocinética poblacional

La farmacocinética poblacional permite estimar los valores medios de los parámetros farmacocinéticos poblacionales e identificar factores intrínsecos y extrínsecos que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos y la magnitud de la influencia de esas covariables.

Aunque la farmacocinética del omeprazol ha sido previamente descrita en niños (20,97,98,207), no se ha desarrollado ningún modelo farmacocinético que permita optimizar la dosis.

Nuestro estudio es el primero que ha analizado la farmacocinética poblacional del omeprazol intravenoso en niños críticos utilizando el programa NONMEM (208), encontrando que la farmacocinética de este fármaco sigue un modelo bicompartimental con cinética de eliminación de primer orden.

Dos estudios realizados en niños a los que se administró una sola dosis de omeprazol oral o intravenoso también sugirieron la existencia de una farmacocinética lineal (93,209). Estos resultados contrastan con los obtenidos en adultos en los que la cinética del omeprazol tras la administración de múltiples dosis resultó ser no lineal debido a la saturación de la enzima responsable de la formación de hidroximeprazol. La diferencia en la cinética puede deberse a que nuestro estudio únicamente abarcó las primeras 48 horas y la enzima responsable puede que no se hubiera saturado.

Aclaramiento y vida media del omeprazol

El aclaramiento (CL) del omeprazol en nuestro estudio disminuyó a medida que aumentaba el peso corporal (0,75 L/kg/h para niños con un peso de 3,5 kg a 0,46 L/kg/h

para niños con un peso de 24 kg y 0,36 L/kg/h para individuos con peso de 70 kg).

El hecho de que el CL sea superior en niños que en adultos se ha observado también en otros fármacos, aunque se desconoce el mecanismo subyacente (109,210). El incremento relativo del tamaño hepático en los niños comparado con los adultos (211) o el incremento en la actividad del citocromo P450 en lactantes y niños pequeños con respecto a los adultos (212) pueden contribuir a este hallazgo.

Omeprazol oral

Los parámetros farmacocinéticos del omeprazol oral parecen ser similares en los niños y en los adultos (90,93,95). Un estudio realizado por Kearns y cols (93) sobre 37 niños sanos de 2 a 16 años (peso 11-75 kg), analizó los parámetros farmacocinéticos del omeprazol oral tras la administración de una dosis única de 10 ó 20 mg. El CL medio en estos pacientes fue ligeramente superior al encontrado en nuestro estudio (CL $1,76 \pm 1,38$ L/kg/h), existiendo una elevada variabilidad en los parámetros farmacocinéticos.

Otro estudio comparó los parámetros farmacocinéticos del omeprazol oral en 18 adultos sanos y 12 niños con RGE (90). El CL del omeprazol oral en los niños con RGE fue similar al de nuestro estudio (CL oral 0,51 L/kg/h frente CL intravenoso 0,46 L/kg/h). A pesar de que los parámetros farmacocinéticos son similares para niños y adultos, parece existir un incremento de la actividad metabólica a medida que disminuye la edad (95,213) lo que podría hacer necesaria la utilización de dosis mayores en los grupos de menor edad.

Omeprazol intravenoso.

Existen pocos datos sobre la farmacocinética del omeprazol intravenoso en pacientes pediátricos, habiéndose encontrado una vida media de eliminación entre 0,9 y 1,6 horas que fue independiente de la edad (96-98).

Jacqz-Aigrain y cols, analizaron la farmacocinética del omeprazol intravenoso en 13 niños críticos de 0,3 a 19 años. La dosis administrada varió entre 36,9 y 139 mg/1,73 m². Los valores farmacocinéticos fueron semejantes a los encontrados en estudios en adultos y presentaron una alta variabilidad interindividual (CL medio $0,36 \pm 0,32$ L/kg/h) (97).

Faure y cols analizaron el CL del omeprazol intravenoso en 9 niños con hemorragia digestiva a los que se administraron dosis de 0,5 y 1 mg/kg. Estos pacientes presentaron valores de CL similares a los encontrados en nuestro estudio ($0,53 \pm 0,29$ L/kg/h) y al igual que nosotros, no encontraron diferencias entre ambas dosis (98).

Anderssen y cols en otro estudio realizado en 8 pacientes de 8 días a 17 meses de edad a los que se administró omeprazol intravenoso a dosis entre 0,4-1,2 mg/kg cada 12 horas, observaron que en los neonatos el CL era menor y la vida media de eliminación más prolongada que en el grupo de edad de 4,5 a 17 meses. Estos valores fueron semejantes a los encontrados en los metabolizadores lentos, lo que estaría correlacionado con el mayor grado de inmadurez del sistema citocromo P450 en el neonato. Sin embargo, el grupo de lactantes mostró valores semejantes a los de los adultos (96).

Otros fármacos

Varios estudios han analizado la farmacocinética de la ranitidina intravenosa en niños en estado crítico (214,215), encontrando valores medios de CL de $0,51 \pm 0,22$ a $0,77 \pm 0,41$ L/kg/h), aunque con diferencias en el volumen de distribución ($1,53 \pm 0,99$ y $0,45 \pm 0,2$ L/kg). El CL de la ranitidina (214,215) y la famotidina (215) en esta población es similar al del omeprazol.

Un estudio reciente de farmacocinética poblacional de la ranitidina intravenosa en niños críticos, encontró que la ranitidina, a diferencia del omeprazol, sigue una distribución monocompartimental (216). La media del CL total poblacional fue de 32,10 L/h/70 kg y

el volumen de distribución de 285 L/70 kg, mientras que la media del CL poblacional y volumen de distribución central y periférico del omeprazol en nuestro estudio fueron de 24,9 L/h/70 kg, 53,9 L/70 kg y VP 674 L/70 kg respectivamente.

Con respecto a la farmacocinética de otros IBP, el CL del omeprazol en nuestro estudio fue superior al del pantoprazol intravenoso tanto en niños no críticos (217) como críticos (109). Sin embargo fue inferior al CL de lansoprazol en pacientes adultos (218,219).

Niveles plasmáticos y AUC de la concentración con respecto al tiempo

El pico de la concentración plasmática de omeprazol se alcanzó a los 30 minutos de la administración para ambas dosis y fue superior con la dosis de 1 mg/kg. La concentración plasmática disminuyó progresivamente hasta la administración de la siguiente dosis.

La vida media del omeprazol es inferior a 1 hora y suele aclararse completamente del plasma a las 3-4 horas (220). En nuestro estudio, a las 6 horas de la administración el 17% de los pacientes del grupo al que se administró 1 mg/kg y el 66,6% de los niños a los que se administró 0,5 mg/kg presentaron concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación. A las 12 horas estos porcentajes aumentaron a 53,3 % y 72% respectivamente.

Los niveles previos a la administración de la tercera dosis (24 horas) fueron superiores a los de las 12 horas y el número de muestras plasmáticas por debajo del límite de cuantificación disminuyó en ambos grupos (30% con 1 mg/kg y 43,7% con 0,5 mg/kg). El AUC fue superior con la dosis de 1 mg/kg que con la de 0,5 mg/kg (98) y aunque no fue posible determinar si aumentó con la repetición de la dosis (112) si que se objetivó un mayor efecto antisecretor con la administración repetida. Por lo tanto, la

administración repetida de omeprazol hace que aumenten sus niveles plasmáticos, su biodisponibilidad y como consecuencia su efecto antisecretor (98,203).

Efecto de la edad, el peso y otros factores sobre la farmacocinética

Uno de los objetivos de nuestro estudio fue investigar el efecto del peso y la edad sobre la farmacocinética del omeprazol ya que estas covariables definen la influencia del crecimiento y la maduración. Nuestro estudio incluyó niños con un peso entre 3,5 y 24,4 kg y una edad entre 1 mes y 7 años y como era de esperar, ambas variables estuvieron estrechamente relacionadas. Como el aclaramiento y el volumen de distribución dependen del tamaño corporal (aumentando con una relación exponencial de 0,75 y 1 respectivamente) el efecto del peso puede enmascarar el efecto de otras covariables (221). Por esta razón, el efecto del peso sobre el aclaramiento fue la primera covariable que se analizó seguida del efecto de la edad y el sexo.

La eliminación del omeprazol se produce principalmente por metabolismo hepático. Se escogió un modelo alométrico estándar porque el metabolismo basal y el tamaño hepático aumentan con una relación alométrica (peso corporal)^{0.75}. Este modelo describió adecuadamente los datos para nuestro rango de peso (3,5-24,4 kg). Un estudio previo (93) sugirió un mayor aclaramiento plasmático en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, a diferencia del peso, la edad no ha demostrado tener influencia sobre el aclaramiento del omeprazol oral e intravenoso en niños (95,97,98), aunque ninguno de estos estudios ha tenido en cuenta el efecto del peso sobre este parámetro. En nuestro estudio encontramos que el peso se observó que era la única variable que influía de forma significativa en el aclaramiento del omeprazol.

Aunque en el momento actual existen pocos estudios de farmacocinética

poblacional en niños críticos (109,216), parece que el peso es una variable con gran influencia sobre el aclaramiento, lo que apoyaría el hecho de que estos pacientes necesitan un ajuste de los fármacos en función del peso.

El modelo farmacocinético final indicó que el aclaramiento plasmático fue superior en los niños de menor peso que en los de mayor peso y adultos, disminuyendo de 0,75 L/kg/h en niños con un peso de 3,5 kg a 0,46 L/kg/h en niños con un peso de 24 kg y a 0,36 L/kg/h en adultos con un peso de 70 kg. Esto orienta a que cuanto menor sea el peso corporal, mayor debe ser la dosis administrada (en mg/kg) para conseguir el mismo AUC. Estos hallazgos fueron especialmente relevantes en niños con un peso inferior a 20 kg que precisaron casi el doble de dosis que un adulto de 70 kg. De hecho, la dosis utilizada en nuestro estudio fue de 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 40 mg/12 horas, que es la dosis máxima generalmente utilizada en adultos. Es necesario comprobar estos datos farmacocinéticos en niños mayores ya que en nuestro estudio no existían pacientes con peso mayor de 25 kg.

Por otra parte, nuestro estudio reflejó una elevada variabilidad interindividual del CL plasmático no explicada totalmente por el peso por lo que otros factores pueden estar implicados, ya que el aclaramiento del omeprazol es fundamentalmente hepático y depende principalmente de la actividad enzimática, el flujo sanguíneo hepático, la unión a proteínas y la dosis administrada (222).

El omeprazol se metaboliza principalmente por el citocromo P450 2C19 y en menor cantidad por el CYP3A4, estando ambos sujetos a diferentes polimorfismos. Ambos enzimas aparecen en las primeras semanas de vida, lo que significa que la vía metabólica del omeprazol aparece precozmente. Aunque en el periodo neonatal existe un bajo nivel de actividad de estas enzimas, los niveles de actividad del adulto se alcanzan

muy precozmente teniendo incluso una mayor actividad metabólica en lactantes y niños pequeños que en los adultos (210,212).

Diversos estudios han demostrado la influencia del polimorfismo genético de la CYP2C19 y la CYP3A4 sobre la farmacocinética del omeprazol, existiendo una marcada variabilidad interindividual tanto en niños como en adultos (89). Klotz (223) describió valores de aclaramiento de 24-37,2 L/h, datos que son muy similares a nuestros valores poblacionales estimados para un adulto de 70 kg de peso (24,9 L/h). Este polimorfismo podría explicar que en nuestro modelo final persistiera una elevada variabilidad interindividual no explicada por las covariables estudiadas.

El flujo sanguíneo hepático puede verse afectado en estados de hipovolemia, insuficiencia cardíaca y bajo gasto. Estos factores producen una hipoperfusión del hígado que disminuye el aclaramiento hepático de los fármacos, lo que implicaría la necesidad de reducir la dosis en este tipo de pacientes. Nuestro estudio no analizó el flujo sanguíneo hepático pero puesto que la mayor parte eran postoperatorios de cirugía cardíaca con distintas necesidades de inotrópicos y de asistencia hemodinámica, podría ocurrir que parte de las diferencias no explicadas observadas en el CL, pudieran ser debidas a diferencias en el flujo sanguíneo hepático.

La cantidad de proteínas plasmáticas de los pacientes críticos puede estar disminuía. En nuestro estudio, el 30% de los pacientes presentaron cifras de albúmina iguales o inferiores a 3 g/dl, aunque no se analizó su influencia en el aclaramiento del omeprazol.

La presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la disfunción hepática afectan al metabolismo de algunos fármacos ya que inhiben la actividad de varios enzimas hepáticos (109,224,225). En un estudio realizado por

Pettersson y cols sobre la farmacocinética del pantoprazol intravenoso en niños críticos, se objetivó que el CL disminuyó en los pacientes con SRIS y/o disfunción hepática.

La dosis administrada también puede afectar a la farmacocinética del omeprazol (97). En un estudio farmacocinético del omeprazol intravenoso en adultos, el incremento de la dosis disminuyó el CL sin afectar al volumen de distribución (226). Sin embargo, en estudios pediátricos, al igual que ocurrió en nuestro estudio, no se han encontrado diferencias en el CL con respecto a la dosis (97,98).

La variabilidad residual también puede contribuir a las diferencias entre las concentraciones observadas y las esperadas. Entre los factores que pueden aumentar la variabilidad residual se encuentran: la variabilidad intraindividual, los cambios en los valores de los parámetros farmacocinéticos en un mismo paciente a lo largo del tiempo, el error en la determinación de las concentraciones, la especificación incorrecta del modelo farmacocinético seleccionado para explicar el comportamiento del fármaco, el error en las dosis administradas o en los tiempos de administración registrados y el error en los tiempos de muestreo registrados. Aunque nuestro modelo final también reflejó una elevada variabilidad residual, no parece que la especificación incorrecta del modelo sea la causa ya que tanto el análisis “*bootstrap*” como el análisis gráfico mostraron la utilidad del modelo para reflejar adecuadamente la tendencia central y la variabilidad de las concentraciones plasmáticas durante todo el tiempo de estudio. Tampoco se objetivaron errores en la dosis administrada.

Determinación del AUC mediante el modelo

La dosis eficaz del omeprazol en niños no está bien establecida. Un estudio multicéntrico en niños de 1 a 16 años de edad con esofagitis secundaria a RGE

determinó que la dosis eficaz de omeprazol oral para conseguir la curación oscilaba entre 0,7 y 3,5 mg/kg/día (176). Otro estudio sugirió que una dosis entre 0,5 y 1 mg/kg podía tener efecto terapéutico en pacientes pediátricos (227).

Con respecto al omeprazol intravenoso, las recomendaciones son variables oscilando entre 0,5 y 1 mg/kg una o dos veces al día (20,39,98,207).

La administración de dosis elevadas de omeprazol consigue alcalinizar el pH gástrico de forma mas rápida y eficaz desde la primera dosis (98,228). La inhibición de la acidez gástrica se ha relacionado con el AUC de la concentración de omeprazol en función del tiempo y con la dosis total administrada, mientras que el pico plasmático alcanzado tiene menos importancia (85). En nuestro estudio el AUC de la concentración plasmática de omeprazol con respecto al tiempo fue superior con la dosis de 1 mg/kg/12 horas que con la dosis de 0,5 mg/kg/12 horas en todos los intervalos de tiempo. Los valores encontrados fueron similares a los descritos por otros autores (98).

En el intervalo de 0-30 minutos, se observó que los pacientes tratados con 1 mg/kg alcanzaron un AUC superior a los tratados con 0,5 mg/kg (423 vs 136,7 mcg/L/h), mayor porcentaje de tiempo de pH gástrico > 4 (51% vs 41%) y mayores niveles plasmáticos (1878 mcg/L vs 678 mcg/L). Esto mismo ocurrió para los intervalos de tiempo de 30 minutos-2 h, de 2-6 h y de 6-12 h.

En el intervalo de tiempo de 12-24 h no fue posible determinar el AUC, aunque para ambas dosis se observó un aumento del porcentaje de pH gástrico >4 junto con una disminución de los niveles plasmáticos. Este hecho se puede explicar porque el efecto antisecretor del omeprazol depende del AUC y no de sus niveles plasmáticos.

Una de las ventajas de la farmacocinética poblacional es que permite predecir los parámetros mediante simulación aunque el número de muestras sea pequeño, algo que es

muy frecuente en los estudios pediátricos. Nuestro modelo permitió predecir los valores medios reales del AUC_{0-12h} que es el parámetro equivalente de la eficacia del fármaco para las distintas dosis (41).

Mediante la herramienta de simulación se comprobó que una dosis intravenosa de 1 mg/kg alcanzó un AUC similar a la de una dosis de 20 mg en adultos, sugiriendo que esta podría ser la dosis adecuada en niños. Cuanto menor fue el peso de los pacientes, se requirió mayor dosis por kg de peso para conseguir la misma exposición o AUC. Esto fue especialmente relevante en niños con un peso inferior a 20 kg que requirieron casi 2 veces más dosis de omeprazol que un adulto de 70 kg para conseguir el mismo AUC. Sin embargo, son necesarios más estudios farmacocinéticos para confirmar estos resultados en niños mayores.

Nuestro estudio farmacocinético tiene algunas limitaciones. En primer lugar, solamente se pudieron probar un número limitado de covariables, lo que puede explicar la alta variabilidad interindividual en el aclaramiento plasmático que persistió en el modelo final. Este hecho puede ser debido a factores que no se analizaron como el polimorfismo genético de la CYP2C19 o la coadministración de inhibidores del metabolismo del omeprazol (109) o alteraciones del flujo sanguíneo hepático.

Por otra parte, el método analítico de medición de la concentración plasmática del omeprazol no fue suficientemente sensible (1 $\mu\text{g/L}$), y casi un 30% de las muestras estaban por debajo del límite de cuantificación. El hecho de que los BLOQ no puedan ser representados gráficamente hace que el modelo no sea útil para predecir concentraciones mínimas.

Por último, el número de muestras tras 12 horas de iniciar el tratamiento fue relativamente pequeño lo que disminuye la robustez de los cálculos.

7.1.c Reflujo gastroesofágico

Diagnóstico

La pHmetría ha sido hasta hace poco el método de elección para el diagnóstico del RGE pero únicamente es capaz de detectar episodios de RGE ácido (174). Se considera que existe un episodio de reflujo ácido cuando se produce una caída del pH esofágico por debajo de 4 durante al menos 5 segundos (137,156). Sin embargo, en niños sólo se considera reflujo patológico si existen más de 9 episodios de RGE ácidos al día (157).

Existen distintos criterios diagnósticos de RGE. Los criterios más empleados son los de Boix-Ochoa (229,230) que integran la media de la duración de los episodios de RGE, el tiempo de aclaramiento y el tiempo total de RGE. Según esta escala, una puntuación superior a 6,6 es patológica.

La impedancia intraluminal multicanal (IIM) combinada con la pHmetría permite detectar no sólo los episodios de reflujo ácidos sino también los alcalinos (137,158,159). Este método, detecta el movimiento retrógrado del bolo alimenticio a través de los cambios que se producen en la conductividad entre 2 electrodos situados en el esófago (161). La IIM clasifica los episodios de RGE como ácidos, si el contenido produce una caída del pH esofágico por debajo de 4, alcalinos, si el pH aumenta por encima de 7, y débilmente ácidos, si el pH esofágico disminuye al menos una unidad pero no cae por debajo de 4 (160,231). Además, la IIM permite valorar la naturaleza del material refluido, ya que el contenido líquido y el mixto tienen una baja impedancia, mientras que el gaseoso tiene una impedancia mayor que la del esófago (158,161). El problema es que en el momento actual no existen valores normalizados de impedancia que permitan establecer el diagnóstico de reflujo en niños. Por este motivo es necesario recurrir a los

índices normalizados para adultos (232,233).

Incidencia del RGE en niños en estado crítico

En nuestro estudio la incidencia de episodios de RGE medidos por IIM fue elevada, encontrándose que un 83,3% de los pacientes presentaron episodios de reflujo. Estos datos son similares a los encontrados en un estudio realizado en pacientes críticos adultos (139) y algo menores que los referidos en otro estudio en niños en estado crítico (234). El 36 % de los pacientes cumplieron los criterios diagnósticos de RGE.

Comparación entre la pHmetría y la impedancia intraluminal multicanal

Algunos estudios han comparado la IIM con la pHmetría en niños, encontrando que la IIM tiene mayor capacidad que la pHmetría para detectar el RGE (137,160,162,235). Sin embargo, no existe ningún estudio previo que haya comparado estos dos métodos en pacientes críticos pediátricos.

En nuestro estudio, la pHmetría detectó una media de 4,7 episodios de reflujo por paciente y la impedancia, 9,3 episodios de reflujo por paciente. La pHmetría detectó un menor número de episodios de reflujo que los que se refieren en niños con RGE que no se encuentran en situación crítica, mientras que la IIM detectó un número superior (137,162,235). Un 36,1 % de nuestros pacientes fueron diagnosticados de RGE por IIM y sólo un 11 % por pHmetría. Probablemente estos resultados sean debidos a que en nuestros pacientes los episodios de reflujo fueron principalmente alcalinos y por lo tanto no pudieron ser registrados por la pHmetría.

Hay que reseñar el hecho de que aunque la impedancia detectó un mayor número de episodios de reflujo en general, presentó menor capacidad que la pHmetría para

detectar los episodios de reflujo ácidos (295 episodios con pHmetría frente a 79 episodios de con IIM). Es decir, que la IIM no detectó el 73% de los episodios de reflujo ácido diagnosticados por pHmetría. Estos resultados son muy similares a los encontrados en otros estudios realizados en niños con RGE, en los que aproximadamente el 70% de los episodios detectados por pHmetría no fueron acompañados de movimiento retrógrado (236). La discrepancia entre los dos métodos para detectar episodios de reflujo ácido podría explicarse por una menor sensibilidad de la impedancia, debido a que este método considera un episodio de reflujo ácido cuando detecta un movimiento retrógrado en al menos 2 electrodos contiguos con caída del pH esofágico por debajo de 4. Podría ocurrir que el episodio de reflujo alcanzase solamente el primer electrodo de impedancia pero no el segundo sensor, y por ello no registrara una disminución de la impedancia a ese nivel. Otra posible explicación es que el volumen de material refluido fuera insuficiente para producir un cambio en la impedancia. Por último, hay que tener en cuenta que en los pacientes que presentan una impedancia basal baja, disminuye la capacidad para detectar el movimiento de un bolo de contenido líquido. Por estas razones la combinación de la pHmetría con la impedancia intraluminal multicanal mejora la sensibilidad de los dos métodos por separado y debe ser la técnica empleada.

Características del RGE en niños en estado crítico

Todos los episodios de reflujo detectados por pHmetría fueron ácidos. Al igual que ocurre en niños no críticos (137,234), en el estudio de IIM, los episodios más frecuentes fueron los de tipo ácido débil (53,8 %) seguidos de los alcalinos (26 %) y los ácidos (20,2 %).

El RGE en los niños es predominantemente alcalino debido en parte a la

lactancia (162). Esto explica por qué muchos episodios de RGE en lactantes no son identificados por la pHmetría sola pero sí cuando ésta se combina con la IIM (163,234).

Nuestros pacientes no recibieron nutrición enteral durante el periodo de estudio y el porcentaje de reflujo alcalino fue muy alto, igual que el de los niños no críticos (137). Este hecho puede ser explicado porque todos nuestros pacientes recibieron omeprazol para la profilaxis de la hemorragia gastrointestinal. Los antagonistas H_2 y los inhibidores de la bomba de protones son los fármacos más empleados para el tratamiento del RGE ya que inhiben la secreción ácida, aumentan la presión del EEI e intervienen en el aclaramiento ácido esofágico (135). Los inhibidores de la secreción ácida como el omeprazol no disminuyen el número de episodios de RGE, sino que transforman el reflujo en no ácido que es menos dañino para la mucosa esofágica (237).

Un estudio realizado por Nind y cols en 15 pacientes adultos con ventilación mecánica encontró 46 episodios de RGE ácido en 10 de los pacientes (139). Estos resultados podrían explicarse porque estos pacientes no recibieron ni nutrición enteral ni profilaxis de hemorragia digestiva. Otro estudio realizado en 24 niños con ventilación mecánica a los que no se administraron antiácidos, antagonistas de los receptores H_2 , IBP ni alimentación enteral, encontró que el 91,6 % de los pacientes presentaron episodios de RGE, siendo más frecuentes los alcalinos que los ácidos (234), al igual que ocurrió en nuestros pacientes.

En nuestro estudio, 4 pacientes presentaron 16 episodios de reflujo proximales, que alcanzaron los canales superiores (10 ácidos y 6 alcalinos). El reflujo proximal es importante por su asociación con síntomas respiratorios. En el estudio realizado por Francavilla y cols, este tipo de reflujo fue significativamente mayor en lactantes (235), al contrario de lo que sucedió en nuestro estudio en el que el reflujo proximal apareció

exclusivamente en niños mayores, aunque el número es insuficiente para establecer conclusiones.

El tiempo medio de aclaramiento del reflujo en nuestros pacientes fue menor (30,7 segundos) que el encontrado en adultos críticos (143 segundos) (139). También fue menor el porcentaje de tiempo con $\text{pH} < 4$ (0,9 % versus 39,4 %). Parte de estos resultados podrían ser debidos al efecto del omeprazol sobre el aclaramiento del reflujo y la alcalinización del pH gástrico (135).

Relación entre el RGE y otros factores

Los pacientes críticos pueden desarrollar RGE por una pérdida de presión del esfínter esofágico inferior (EEI) secundaria a la administración de agonistas adrenérgicos (empleados como broncodilatadores o para soporte circulatorio), opiáceos, ventilación mecánica, shock o sepsis o bien como consecuencia de la tos o el esfuerzo que se producen principalmente durante la aspiración endotraqueal (139).

En nuestro estudio, no se encontró relación entre el reflujo y la dosis de inotrópicos o sedantes. Tampoco se encontró asociación entre el reflujo y la duración de la ventilación mecánica, aunque son necesarios estudios más amplios que confirmen estos resultados.

La única asociación se encontró con la administración de relajantes musculares. Los pacientes con relajación muscular presentaron menos reflujo que los pacientes no relajados. Este hecho puede ser debido a que la relajación de la musculatura gástrica producida por la relajación muscular podría disminuir el RGE.

Por otra parte, encontramos una relación inversa entre la presencia de RGE y la gravedad clínica medida por las escalas de PRIMS y PELOD. Este hallazgo parece

sorprendente, pero podría explicarse porque los pacientes más graves, con mayor puntuación en las escalas de PRIMS y PELOD, fueron los que recibieron con mayor frecuencia relajantes musculares. Son necesarios estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

7.2 ESTUDIOS SECUNDARIOS

7.2.a Comparación del papel tornasol y la impedancia intraluminal multicanal para la monitorización del pH gástrico

Los pacientes críticos con un pH gástrico inferior a 4 presentan un mayor riesgo de desarrollar lesiones de la mucosa gástrica y sangrado digestivo (50). Por este motivo, el objetivo del tratamiento con bloqueantes de los receptores H_2 o con inhibidores de la bomba de protones es mantener el pH gástrico por encima de este valor.

Aunque el método más empleado para monitorizar el pH gástrico es el papel tornasol, la reproducibilidad de sus resultados puede verse alterada por muchos factores, como la sensibilidad del papel, el lugar de donde se aspire la muestra del contenido gástrico y la presencia de medicación (48).

Los pHmetros son sondas que permiten registrar de forma continua el pH gástrico a través de un electrodo de antimonio. Este método es fiable, rápido y requiere menor exposición a los fluidos. Además estas sondas permiten analizar la presencia de reflujo gastroesofágico ácido o alcalino.

Algunos estudios han comparado la eficacia del papel tornasol y el pHmetro para la monitorización del pH gástrico en pacientes adultos, encontrando diferencias

significativas entre ambos métodos (45,48-50). Sin embargo, no hay estudios que hayan analizado la concordancia entre ambos métodos empleando las nuevas sondas de impedancia intraluminal multicanal que son más exactas. Tampoco existen estudios que hayan analizado la correlación y la concordancia entre los 2 métodos en niños en estado crítico.

Driscoll y cols (49) compararon el papel tornasol con el pHmetro en 1500 mediciones realizadas en 19 pacientes adultos quemados. El coeficiente de correlación entre ambos métodos fue 0,532, similar al encontrado en nuestro estudio, existiendo diferencias significativas entre ambos métodos aunque estos autores no analizaron la concordancia entre ellos.

Bradley y cols (45) compararon las 2 técnicas en 51 pacientes críticos adultos. La concordancia entre ambas técnicas fue 0,896, y el análisis Bland-Altman reveló una diferencia de -0,4 a 1,4 unidades entre los valores medidos por el papel tornasol y los medidos por el pHmetro por lo que los autores concluyeron que ambas técnicas no eran intercambiables.

En otro estudio realizado por Neill y cols (48), existió una buena concordancia entre los dos métodos en las primeras 24 horas pero a las 48 horas la concordancia fue pobre. Los autores concluyeron que la pHmetría era un método más seguro, más rápido y más preciso que el papel tornasol.

Las discrepancias entre ambos métodos podrían ser debidas a la contaminación del papel tornasol por sangre, antiácidos o reflujo duodenogástrico (238), al propio tornasol (239) o incluso a la variabilidad interobservador.

En nuestro estudio se encontró una correlación moderada entre las mediciones obtenidas por el pHmetro y las obtenidas por el papel tornasol. Sin embargo, la

concordancia entre los 2 métodos fue baja existiendo una gran variabilidad. Es importante destacar que el análisis de concordancia de la clasificación del pH gástrico por encima o por debajo de 4 (valor empleado para demostrar la eficacia del tratamiento), mostró discrepancias entre los 2 métodos en el 23 % de los casos. Esto demuestra que la medición del pH gástrico mediante papel tornasol no es intercambiable con la monitorización mediante pHmetría.

Sin embargo, el pHmetro es un instrumento complejo y caro, y requiere un aparataje especial. Por este motivo, consideramos que se puede utilizar el papel tornasol, que es sencillo y barato, para el control inicial del pH gástrico, y reservar el pHmetro para situaciones especiales, como estudios sobre la eficacia de medicamentos o en pacientes que requieran un control estricto del pH gástrico por la existencia de hipersecreción ácida o de hemorragia digestiva grave.

7.2.b Efectos hemodinámicos del omeprazol

La bomba ATPasa intercambiadora de K^+/H^+ no sólo existe a nivel gástrico sino que también se expresa en el colon, el riñón, el corazón y las células del músculo liso. Estudios experimentales realizados en ratas han permitido aislar la ATPasa K^+/H^+ en los miocitos de este roedor (240). Otros estudios la han encontrado en el músculo liso de los vasos de cerdos (241) y en el músculo de la vía aérea de humanos (242). Parece que la ATPasa K^+/H^+ puede jugar un cierto papel en las propiedades fisiológicas del músculo cardiaco, pudiendo intervenir en procesos patológicos como el fallo cardiaco.

Algunos estudios experimentales han analizado los efectos hemodinámicos de los inhibidores de la bomba ATPasa. Estudios realizados en cobayas y ratas han demostrado

la sensibilidad de la bomba de protones cardiaca al omeprazol (243,244). Yenisehirli y cols (245) valoraron el efecto de algunos IBP como el omeprazol sobre el músculo liso auricular de ratas, encontrando que tienen un efecto inotrópico positivo, cronotrópico negativo y antiarritmogénico. Sin embargo, la concentración requerida para lograr estos efectos era muy superior a la que se necesitaba para inhibir la ATPasa gástrica, probablemente porque su expresión a nivel cardiaco es mucho menor que a nivel gástrico y porque el pH del medio es relativamente básico.

A nivel vascular el omeprazol ha demostrado de forma experimental, capacidad para inducir relajación del anillo aórtico en ratas (246) y de arterias aisladas humanas previamente contraídas por agentes agonistas (247). Este enzima ayuda a mantener el gradiente de K^+ y el pH intracelular en las células de la pared muscular de los vasos (247). Los efectos producidos a este nivel son debidos a la regulación del calcio intracelular más que a la inhibición de ATPasa K^+/H^+ y, al igual que ocurre a nivel cardiaco, requieren dosis muy superiores a las necesarias para suprimir la secreción ácida gástrica.

Al contrario de los efectos observados a nivel experimental, nuestro estudio no mostró que el omeprazol produjera variaciones significativas sobre la frecuencia cardiaca, la tensión arterial, la presión venosa central o el electrocardiograma. Estos datos son similares a los publicados por otros autores sobre ratas anestesiadas (248). Las diferencias entre los estudios in vivo y los estudios in vitro pueden ser debidas a que in vivo la concentración plasmática del omeprazol disminuye rápidamente por el efecto de la distribución del compartimento vascular al periférico, la unión a proteínas, el metabolismo y la excreción (248) y la pequeña concentración activa que queda no es suficiente para provocar efectos cardiovasculares.

Nuestro estudio no encontró diferencias entre las dos dosis utilizadas, por lo se puede afirmar que ambas son igualmente seguras desde el punto de vista cardiovascular. Por lo tanto, el omeprazol a las dosis de 0,5 a 1 mg/kg iv cuando se infunde en 20 minutos, es un fármaco hemodinámicamente seguro en los niños en estado crítico. Ésta puede ser una ventaja sobre los fármacos bloqueantes H₂ como la ranitidina, que puede producir hipotensión en los niños críticamente enfermos con inestabilidad hemodinámica.

7.2.c Infección nosocomial asociada al empleo de Omeprazol intravenoso

La acidez gástrica es un factor defensivo frente a las infecciones. Actúa de forma directa frente a los microorganismos ingeridos accidentalmente y de forma indirecta regulando la composición de la flora gastrointestinal (249,250). La hipoclorhidria asociada al empleo de antagonistas de los receptores H₂ y de omeprazol podría estar relacionada con el desarrollo de infección respiratoria y/o gastrointestinal (73,251). Además parece que estos fármacos también podrían alterar la función leucocitaria contribuyendo a la aparición de infecciones (252,253).

Infección respiratoria

La neumonía es una infección nosocomial frecuente teniendo una incidencia acumulada del 18-60 % (254,255). La ventilación mecánica, la presencia de reflujo gastroesofágico y el empleo de fármacos que incrementan el pH gástrico pueden favorecer su aparición.

En nuestra serie, el 25 % de los pacientes desarrollaron infección del tracto

respiratorio, que es una incidencia bastante superior a la referida en otros estudios (73,256), aunque solamente en el 15 % fue una infección respiratoria tardía. Nuestra población es una muestra seleccionada de pacientes de elevada gravedad con una duración de la ventilación mecánica prolongada, y probablemente estos dos factores jugaron un papel más importante en el desarrollo de la infección respiratoria que la administración de omeprazol, aunque para demostrarlo serían necesarios estudios que comparasen la incidencia con niños críticos sin profilaxis. Por tanto, de los resultados de nuestro estudio no se pueden obtener conclusiones sobre el riesgo de infección nosocomial secundario al tratamiento con omeprazol

Por otra parte, algunos estudios han sugerido la existencia de una relación entre la dosis de IBP y el desarrollo de neumonía nosocomial, (74,75) hecho que no se comprobó en nuestro estudio, ya que la incidencia fue similar con ambas dosis.

Los gérmenes más frecuentemente aislados en nuestro estudio fueron el *E. Coli* y el *H. Influenza*, datos que no coinciden con lo encontrado en otros estudios en pacientes críticos pediátricos, aunque los hallazgos varían mucho en los diferentes estudios (234,257,258).

La presencia de RGE puede provocar microaspiraciones que favorecen la aparición de infecciones respiratorias. Por este motivo, estudiamos la presencia de RGE en todos los pacientes con infección respiratoria.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre la presencia de RGE y la infección respiratoria. Solamente dos pacientes diagnosticados de RGE mediante pHmetría presentaron infección respiratoria y ninguno de estos 2 pacientes fue diagnosticado de RGE por impedancia. Esto podría explicarse porque el reflujo ácido se asocia más a infecciones respiratorias que el alcalino (234). Por otra parte, en nuestro

trabajo ninguno de los niños con infección respiratoria presentó reflujo proximal que es el que más debería asociarse con microaspiraciones.

Por tanto, son necesarios estudios más amplios que analicen si existe relación entre el RGE y la infección respiratoria en el niño en estado crítico.

Infección gastrointestinal

La aparición de brotes de diarrea nosocomial asociada a *Clostridium Difficile* es relativamente frecuente en las unidades de cuidados intensivos (259), fundamentalmente por el empleo de antibioterapia de amplio espectro. Algunos estudios han encontrado que la administración de IBP puede aumentar al doble la incidencia de infección por *Clostridium Difficile* (251,260).

El 10% de nuestros pacientes desarrollaron infección gastrointestinal por *C.Difficile*, sin diferencias entre ambas dosis de omeprazol. Estos resultados son similares a los publicados previamente (251,261). Sin embargo, en nuestro estudio no incluimos un grupo control sin omeprazol y no se analizaron otros factores que pueden influir en el desarrollo de esta infección, fundamentalmente la administración de antibióticos de amplio espectro.

Los IBP también se han asociado con el sobrecrecimiento bacteriano fundamentalmente de microorganismos Gram positivos (262). Ninguno de los niños de nuestra serie presentó diarrea de origen bacteriano.

8. CONCLUSIONES

1. La dosis de omeprazol de 1 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa mantuvo un pH gástrico mayor y un porcentaje de pH gástrico superior a 4 durante más tiempo que la dosis de 0,5 mg/kg cada 12 horas, por lo que parece ser una dosis más adecuada para la profilaxis de la hemorragia digestiva en pacientes críticos pediátricos.
2. Ninguna de las dos dosis de omeprazol consiguió una adecuada alcalinización del pH gástrico en las primeras 24 horas. El pH gástrico aumentó con la duración del tratamiento, logrando una alcalinización adecuada en las segundas 24 horas.
3. Con ninguna de las dosis de omeprazol se observó hemorragia digestiva clínicamente significativa, siendo la incidencia de hemorragia digestiva leve similar con ambas dosis. Por ese motivo, nuestros resultados no permiten obtener conclusiones definitivas sobre la eficacia del omeprazol en la profilaxis de la hemorragia digestiva en el niño en estado crítico.
4. La farmacocinética del omeprazol intravenoso en niños críticos siguió un modelo bicompartimental con cinética de orden 1 y eliminación lineal.
5. Los niveles plasmáticos de omeprazol y el área bajo la curva fueron significativamente superiores con la dosis de 1 mg/kg que con la de 0,5 mg/kg. Los estudios farmacocinéticos poblacionales confirmaron que la dosis de 1 mg/kg cada 12 horas por vía intravenosa es la más adecuada para el tratamiento de los niños en estado crítico.
6. El aclaramiento del omeprazol intravenoso en los niños críticos fue menor cuanto mayor era el peso de los pacientes, y fue independiente de otros factores como la

edad y el sexo. Las simulaciones obtenidas a partir del modelo sugieren que los niños con un peso mayor a 20 kg deberían recibir dosis menores de omeprazol. Es necesario confirmar estos datos en estudios con niños de mayor peso.

7. Un porcentaje elevado de niños en estado crítico presentó reflujo gastroesofágico. La impedancia intraluminal multicanal detectó una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico que la pHmetría, siendo los episodios de reflujo fundamentalmente de tipo ácido débil o alcalino. Por estas razones la impedancia intraluminal multicanal combinada con la pHmetría debe ser el método de diagnóstico del reflujo gastroesofágico en el niño en estado crítico.
8. La gravedad clínica, la dosis de inotrópicos y de sedantes y la duración de la ventilación mecánica no se relacionaron con la presencia de reflujo gastroesofágico. Tampoco existió relación entre la presencia de reflujo gastroesofágico y la incidencia de infecciones respiratorias nosocomiales. Por tanto, nuestros resultados no permiten obtener conclusiones sobre la repercusión clínica del reflujo gastroesofágico en el niño en estado crítico.
9. Existió una correlación aceptable entre el papel tornasol y la pHmetría en la medición del pH gástrico, pero la concordancia entre ambos métodos fue baja. La pHmetría es un método más adecuado que el papel tornasol para monitorizar el pH gástrico en niños en estado crítico. Sin embargo, es un método más invasivo y caro por lo que debería reservarse para aquellos pacientes que precisen un control riguroso del pH gástrico.
10. El omeprazol intravenoso administrado en infusión continua durante 20 minutos no provocó alteraciones hemodinámicas, por lo que esta pauta de administración puede considerarse segura para los niños en estado crítico.

11. No existieron diferencias significativas en la aparición de infecciones respiratorias nosocomiales ni digestivas entre ambas dosis de omeprazol. Sin embargo, nuestro estudio no permite obtener conclusiones sobre el riesgo de infección nosocomial secundaria a la administración de inhibidores de la bomba de protones en el paciente en estado crítico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, Winton TL, Rutledge F, Todd T, Roy P, Lacroix J, Griffith L WA. Risks factors for gastrointestinal bleeding in critically ill pediatric patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1994;330:377-81.
2. Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther 2004;26:197-213.
3. Deerojanawong J, Peongsujarit D, Vivatvakin B, Prapphal N. Incidence and risk factors of upper gastrointestinal bleeding in mechanically ventilated children. Pediatr Crit Care Med 2009;10:91-5.
4. Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001;119:1222-41.
5. Peura DA, Johnson LF. Cimetidine for prevention and treatment of gastroduodenal mucosal lesions in patients in an intensive care unit. Ann Intern Med 1985;103:173-7.
6. Constantin VD, Paun S, Ciofoaia VV, Budu V, Socea B. Multimodal management of upper gastrointestinal bleeding caused by stress gastropathy. J Gastrointestin Liver Dis 2009;18:279-84.
7. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, Jaeschke R. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: review of the evidence. Pol Arch Med Wewn 2012;122:107-14.

8. Stollman N, Metz DC. Pathophysiology and prophylaxis of stress ulcer in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2005;20:35–45.
9. Calvo CGV: Patología gastrointestinal aguda. En *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos*. Ruza F.3^a ed. Ed Norma-Capitel. Madrid 2005;1195–204.
10. Peura DA. Stress-related mucosal damage: an overview. *Am J Med* 1987;83:3–7.
11. Montejo JC, Estébanez B. Gastrointestinal complications in critically ill patients. *Nutr Hosp* 2007;22:56–62.
12. Cook D, Heyland D, Griffith L, Cook R, Marshall J, Pagliarello J. Risk factors for clinically important upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *Crit Care Med* 1999;27:2812–7.
13. Guslandi M. Farmacología clínica de la barrera moco-bicarbonato. En *Encuentros de Gastroenterología*. Fundación Ciencia y Medicina 1986;89–95.
14. Allen A, Hutton DA, Leonard AJ, Pearson JP, Sellers LA. The role of mucus in the protection of the gastroduodenal mucosa. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1986;125:71–8.
15. Miller ThA. Mechanism of stress-related mucosal damage. *Am J Med* 1987;83:8–13.
16. Wilkes JM, Garner A, Peters TJ. Mechanisms of acid disposal and acid-stimulated alkaline secretion by gastroduodenal mucosa. *Dig Dis Sci* 1988;33:361–7.
17. Yabana T, Yachi A. Stress-induced vascular damage and ulcer. *Dig Dis Sci*

1988;33:751–61.

18. Bertaccini G, Coruzzi G. The functional role of protonoids in the gastroduodenal mucosa. En: Prostaglandins Leukotrienes in gastrointestinal diseases. Domschke W, Damman HG. Ed Springer-Verlag. Berlin 1988:75–80.
19. Sontag SJ. Prostaglandins and acid peptic disease. Am J Gastroenterol 1986;81:1021–8.
20. Litalien C, Théorêt Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. Clin Pharmacokinet 2005;44:441–66.
21. Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003;37:12–6.
22. Salomoni M, Zuccato E, Granelli P, Montorsi W, Doldi SB, Germiniani R, Mussini E. Effect of bile salts on carbonic anhydrase from rat and human gastric mucosa. Scand J Gastroenterol 1989;24:28–32.
23. Zinner MJ, Rypins EB, Martin LR, Jonasson O, Hoover EL, Swab EA, Fakouhi TD. Misoprostol versus antacid titration for preventing stress ulcers in postoperative surgical ICU patients. Ann Surg 1989;210:590–5.
24. Croker JR. Acute gastro-intestinal bleeding in the critically ill patient. Intensive Care Med 1979;5:1–4.
25. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR. Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical

intensive care unit. *Am J Med* 1984;76:623–30.

26. Misra UK, Kalita J, Pandey S, Mandal SK. Predictors of gastrointestinal bleeding in acute intracerebral haemorrhage. *J Neurol Sci* 2003;208:25–9.
27. Takeuchi K, Nobuhara Y, Tanaka H, Nishiwaki H, Okabe S. Effects of hemorrhagic shock on alkaline secretion and mucosal tolerance to acid in rat duodenum. A comparative study with indomethacin. *Dig Dis Sci* 1988;33:1409–17.
28. Urakawa T, Nagahata Y, Azumi Y, Itoh A, Sano I, Takeda K, Hashimoto Y, Ichihara T, Moritomo H, Saitoh Y. The mechanism of acute gastric ulcer after induced hemorrhagic shock. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:193–201.
29. Nithiwathanapong C, Reungrongrat S, Ukarapol N. Prevalence and risk factors of stress-induced gastrointestinal bleeding in critically ill children. *World J Gastroenterol* 2005;11:6839–42.
30. Bailey RW, Bulkley GB, Hamilton SR, Morris JB, Haglund UH, Meilahn JE. The fundamental hemodynamic mechanism underlying gastric “stress ulceration” in cardiogenic shock. *Ann Surg* 1987;205:597–612.
31. Holden RM, Harman GJ, Wang M, Holland D, Day AG. Major bleeding in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:105–10.
32. Ellison RT, Perez-Perez G, Welsh CH, Blaser MJ, Riester KA, Cross AS, Donta ST, Peduzzi P. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding in intensive care unit patients: role of helicobacter pylori. *Federal Hyperimmune Immunoglobulin*

Therapy Study Group. Crit Care Med 1996;24:1974–81.

33. Esteban Bernaldez JM. Úlcera de estrés: Fisiopatología y tratamiento. En Avances en Gastroenterología. Díaz-Rubio M. Ed Jarpyo. Madrid 1985: 71–82.
34. Wijdicks EFM. Cushing's ulcer: the eponym and his own. Neurosurgery 2011;68:1695–8.
35. Alain BN, Wang Y. Cushing's ulcer in traumatic brain injury. Chin J Traumatol 2008;11:114–9.
36. Zhou YP, Zhou ZH, Xue JZ. Burns complicated with gastrointestinal haemorrhage: an analysis of 70 cases. Burns 1993;19:150–2.
37. Thomason MH, Payseur ES, Hakenewerth AM, Norton HJ, Mehta B, Reeves TR, Moore-Swartz MW, Robbins PI. Nosocomial pneumonia in ventilated trauma patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, antacid, and ranitidine. J Trauma 1996;41:503–8.
38. Martin LF, Booth F V, Reines HD, Deysach LG, Kochman RL, Erhardt LJ, Geis GS. Stress ulcers and organ failure in intubated patients in surgical intensive care units. Ann Surg 1992;215:332–7.
39. Kaufman SS, Lyden ER, Brown CR, Davis CK, Andersen DA, Olsen KM, Bergman KL, Horslen SP, Sudan DL, Fox IJ, Shaw Jr BW, Langanas AN. Omeprazole therapy in pediatric patients after liver and intestinal transplantation. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;34:194–8.

40. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute upper-GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:172–8.
41. Cook DJ, Guyatt GH, Salena BJ, Laine LA. Endoscopic therapy for acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1992;102:139–48.
42. Martínez JL, Calleja JL. Hemorragia digestiva alta: etiología y procedimientos diagnósticos. *Emergencias* 2005;17:50–4.
43. Cook D, Guyatt G, Marshall J, Leasa D, Fuller H, Hall R, Peters S, Rutledge F, Griffith L, McLellan A, Wood G, Kirby A. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998;338:791–7.
44. Fiddian-Green RG, McGough E, Pittenger G, Rothman E. Predictive value of intramural pH and other risk factors for massive bleeding from stress ulceration. *Gastroenterology* 1983;85:613–20.
45. Bradley JS, Phillips JO, Cavanaugh JE, Metzler MH. Clinical utility of pH paper versus pH meter in the measurement of critical gastric pH in stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med* 1998;26:1905–9.
46. Earley T. Using pH testing to confirm nasogastric tube position. *Nurs Times* 2005;101:24–6.

47. Harrison AM, Lugo RA, Vernon DD. Gastric pH control in critically ill children receiving intravenous ranitidine. *Crit Care Med* 1998;26:1433–6.
48. Neill KM, Rice KT, Ahern HL. Comparison of two methods of measuring gastric pH. *Heart Lung* 1993;22:349–55.
49. Driscoll DM, Cioffi WG, Molter NC, McManus WF, Mason AD, Pruitt BA. Intragastric pH monitoring. *J Burn Care Rehabil* 1993;14:517–24.
50. Dobkin ED, Valcour A, McCloskey CR, Allen L, Kambe JC, Gleason E, Orlando R 3rd, Berger R, Yeston NS. Does pH paper accurately reflect gastric pH? *Crit Care Med* 1990;18:985–8.
51. Marik PE, Vasu T, Hirani A, Pachinburavan M. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010;38:2222–8.
52. Silen W. The prevention and management of stress ulcers. *Hosp Pract* 1980;15:93–100.
53. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, Heyland DK, Griffith LE, Buckingham L, Tryba M. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308–14.
54. López-Herce J, Dorao P, Elola P, Delgado MA, Ruza F, Madero R. Frequency and prophylaxis of upper gastrointestinal hemorrhage in critically ill children: a prospective study comparing the efficacy of almagate, ranitidine, and sucralfate. The Gastrointestinal Hemorrhage Study Group. *Crit Care Med* 1992;20:1082–9.

55. Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL. Occurrence of ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated pediatric intensive care patients during stress ulcer prophylaxis with sucralfate, ranitidine, and omeprazole. *J Crit Care* 2002;17:240–5.
56. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W. Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding: a controlled, randomized trial in 100 critically ill patients. *N Engl J Med* 1978;298:1041–5.
57. Ali T, Harty RF. Stress-induced ulcer bleeding in critically ill patients. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:245–65.
58. Gümürdülü Y, Karakoç E, Kara B, Taşdoğan BE, Parsak CK, Sakman G. The efficiency of sucralfate in corrosive esophagitis: a randomized, prospective study. *Turk J Gastroenterol* 2010;21:7–11.
59. Szabo S, Hollander D. Pathways of gastrointestinal protection and repair: mechanisms of action of sucralfate. *Am J Med* 1989;86:23–31.
60. Huang J, Cao Y, Liao C, Wu L, Gao F. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Crit Care* 2010;14:194.
61. Maier R V, Mitchell D, Gentilello L. Optimal therapy for stress gastritis. *Ann Surg* 1994;220:353–60.
62. Osteyee JL, Banner W. Effects of two dosing regimens of intravenous ranitidine on

- gastric pH in critically ill children. *Am J Crit Care* 1994;3:267–72.
63. Hemstreet BA. Use of sucralfate in renal failure. *Ann Pharmacother* 2001;35:360–4.
64. Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* 1997;54:581–96.
65. Grant SM, Langtry HD, Brogden RN. Ranitidine. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in peptic ulcer disease and other allied diseases. *Drugs* 1989;37:801–70.
66. López-Herce J, Albajara L, Codoceo R, Delgado MA, Jimenez E, Ruza F. Ranitidine prophylaxis in acute gastric mucosal damage in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1988;16:591–3.
67. Somogyi A, Becker M, Gugler R. Cimetidine pharmacokinetics and dosage requirements in children. *Eur J Pediatr* 1985;144:72–6.
68. Blumer JL, Rothstein FC, Kaplan BS, Yamashita TS, Eshelman FN, Myers CM, Reed MD. Pharmacokinetic determination of ranitidine pharmacodynamics in pediatric ulcer disease. *J Pediatr* 1985;107:301–6.
69. Burkhalter A. Histamine, serotonin, & the ergot alkaloids. En *Basic Clinical Pharmacology*. Katzung BG. Ed McGraw-Hill. New York 2001; 265–91.
70. Kuusela AL, Ruuska T, Karikoski R, Laippala P, Ikonen RS, Janas M, Mäki M. A randomized, controlled study of prophylactic ranitidine in preventing stress-induced gastric mucosal lesions in neonatal intensive care unit patients. *Crit Care Med*

1997;25:346–51.

71. Messori A, Trippoli S, Vaiani M, Gorini M, Corrado A. Bleeding and pneumonia in intensive care patients given ranitidine and sucralfate for prevention of stress ulcer: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000;321:1103–6.
72. Siepler JK, Trudeau W, Petty DE. Use of continuous infusion of histamine2-receptor antagonists in critically ill patients. *DICP* 1989;23:40–3.
73. Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA* 2009;301:2120–8.
74. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008;149:391–8.
75. Laheij RJF, Sturkenboom MCJM, Hassing R-J, Dieleman J, Stricker BHC, Jansen JBMJ. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004;292:1955–60.
76. Yamanaka Y, Mammoto T, Kita T, Kishi Y. A study of 13 patients with gastric tube in place after esophageal resection: use of omeprazole to decrease gastric acidity and volume. *J Clin Anesth* 2001;13:370–3.
77. Slugg PH, Haug MT, Pippenger CE. Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med* 1992;152:2325–9.
78. Der G. An overview of proton pump inhibitors. *Gastroenterol Nurs* 2003;26:182–90.

79. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003;63:2739–54.
80. Vanderhoff BT, Tahboub RM. Proton pump inhibitors: an update. *Am Fam Physician* 2002;66:273–80.
81. Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD. An overview of their pharmacology, efficacy and safety. *Pharmacol Res* 2009;59:135–53.
82. Gibbons TE, Gold BD. The use of proton pump inhibitors in children: a comprehensive review. *Paediatr Drugs* 2003;5:25–40.
83. Sachs G, Shin JM, Briving C, Wallmark B, Hersey S. The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺,K⁺ ATPase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:277–305.
84. Shi S, Klotz U. Proton pump inhibitors: an update of their clinical use and pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:935–51.
85. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:25–35.
86. Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, Nishimoto M, Hanai H, Kaneko E, Ishizaki T. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:552–61.
87. Kearns GL, Winter HS. Proton pump inhibitors in pediatrics: relevant

pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:52–9.

88. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103–13.
89. Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, Souney PE, Levine D. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clin Ther* 2001;23:660–79.
90. Marier JF, Dubuc MC, Drouin E, Alvarez F, Ducharme MP, Brazier JL. Pharmacokinetics of omeprazole in healthy adults and in children with gastroesophageal reflux disease. *Ther Drug Monit* 2004;26:3–8.
91. Wyllie R. Estómago e intestino: desarrollo normal, estructura y función. En Nelson Tratado de pediatría. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. 17 ed. Ed Saunders. Madrid 2004: 1228–1229.
92. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004;113:973–83.
93. Kearns GL, Andersson T, James LP, Gaedigk A, Kraynak RA, Abdel-Rahman SM, Ramabadran K, van den Anker JN. Omeprazole disposition in children following single-dose administration. *J Clin Pharmacol* 2003;43:840–8.

94. Page CP, Curtis MJ, Sutter MC, Walker M, Hoffman B. Pharmacology integrated. Ed Medical. Madrid 1998.
95. Andersson T, Hassall E, Lundborg P, Shepherd R, Radke M, Marcon M, Dalvåg A, Martin S, Behrens R, Koletzko S, Becker M, Drouin E, Göthberg G. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group. Am J Gastroenterol 2000;95:3101–6.
96. Andersson T, Göthberg G, Friberg L, Gatzinsky V, Lundborg P, Rosen E. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in neonates and infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:424.
97. Jacqz-Aigrain E, Bellaich M, Faure C, Andre J, Rohrlach P, Baudouin V, Navarro J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children. Eur J Clin Pharmacol 1994;47:181–5.
98. Faure C, Michaud L, Shaghghi EK, Popon M, Turck D, Navarro J, Jacqz-Aigrain E. Intravenous omeprazole in children: pharmacokinetics and effect on 24-hour intragastric pH. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33:144–8.
99. Boucher BA, Wood GC, Swanson JM. Pharmacokinetic changes in critical illness. Crit Care Clin 2006;22:255–71.
100. Ecknauer R, Sircar B, Johnson LR. Effect of dietary bulk on small intestinal morphology and cell renewal in the rat. Gastroenterology 1981;81:781–6.
101. Levine GM, Deren JJ, Steiger E, Zinno R. Role of oral intake in maintenance of

- gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974;67:975–82.
102. Martyn JA, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Plasma protein binding of drugs after severe burn injury. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:535–9.
103. Edwards DJ, Lalka D, Cerra F, Slaughter RL. Alpha1-acid glycoprotein concentration and protein binding in trauma. *Clin Pharmacol Ther* 1982;31:62–7.
104. Meier-Hellmann A, Reinhart K, Bredle DL, Specht M, Spies CD, Hannemann L. Epinephrine impairs splanchnic perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 1997;25:399–404.
105. McKindley DS, Hanes S, Boucher BA. Hepatic drug metabolism in critical illness. *Pharmacotherapy* 1998;18:759–78.
106. Cederberg C, Thomson AB, Mahachai V, Westin JA, Kirdeikis P, Fisher D, Zuk L, Marriage B. Effect of intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology* 1992;103:913–8.
107. Cederberg C, Röhss K, Lundborg P, Olbe L. Effect of once daily intravenous and oral omeprazole on 24-hour intragastric acidity in healthy subjects. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:179–84.
108. Piqué JM, Feu F, de Prada G, Röhss K, Hasselgren G. Pharmacokinetics of omeprazole given by continuous intravenous infusion to patients with varying degrees of hepatic dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:999–1004.
109. Pettersen G, Mouksassi M-S, Théorêt Y, Labbé L, Faure C, Nguyen B, Litalien C.

Population pharmacokinetics of intravenous pantoprazole in paediatric intensive care patients. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:216–27.

110. Morgan D. Intravenous proton pump inhibitors in the critical care setting. *Crit Care Med* 2002;30:369–72.
111. Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. *AACN Adv Crit Care* 2007;18:119–26.
112. Olsen KM, Bergman KL, Kaufman SS, Rebuck JA, Collier DS. Omeprazole pharmacodynamics and gastric acid suppression in critically ill pediatric transplant patients. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:232–7.
113. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care* 2005;9:45–50.
114. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997;42:1255–9.
115. Phillips JO, Metzler MH, Huckfeldt RE, Olsen K. A multicenter, prospective, randomized clinical trial of continuous infusion I.V ranitidine vs omeprazole suspension in the prophylaxis of stress ulcers. *Crit Care Med* 1998;26:101.
116. Fennerty MB. Pathophysiology of the upper gastrointestinal tract in the critically ill patient: rationale for the therapeutic benefits of acid suppression. *Crit Care Med* 2002;30:351–5.
117. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C. Proton pump

inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: a meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009;92:632–7.

118. Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:693–705.
119. Tofil NM, Benner KW, Fuller MP, Winkler MK. Histamine 2 receptor antagonists vs intravenous proton pump inhibitors in a pediatric intensive care unit: a comparison of gastric pH. *J Crit Care* 2008;23:416–21.
120. Barkun AN, Bardou M, Pham CQD, Martel M. Proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:507–20.
121. Maclaren R, Reynolds PM, Allen RR. Histamine-2 Receptor Antagonists vs Proton Pump Inhibitors on Gastrointestinal Tract Hemorrhage and Infectious Complications in the Intensive Care Unit. *JAMA Intern Med* 2014; 174:564-74.
122. Welage LS, Berardi RR. Evaluation of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole in the treatment of acid-related diseases. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 2000;40:52–62.
123. Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56:11–7.

124. Franko TG, Richter JE. Proton-pump inhibitors for gastric acid-related disease. *Cleve. Clin J Med* 1998;65:27–34.
125. Beaumont H, Boeckxstaens G. Recent developments in esophageal motor disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:416–21.
126. Pandolfino JE, Zhang QG, Ghosh SK, Han A, Boniquit C, Kahrilas PJ. Transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux: mechanistic analysis using concurrent fluoroscopy and high-resolution manometry. *Gastroenterology* 2006;131:1725–33.
127. Schallom M, Orr J, Metheny N, Pierce J. Gastroesophageal reflux in critically ill patients. *Dimens Crit Care Nurs* 2013;32:69–77.
128. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. Enfermedad del reflujo gastroesofágico. En Nelson Tratado de pediatría. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB 17th. Ed Saunders. Madrid 2004:1222-1224.
129. Peter CS, Wiechers C, Bohnhorst B, Silny J, Poets CF. Influence of nasogastric tubes on gastroesophageal reflux in preterm infants: a multiple intraluminal impedance study. *J Pediatr* 2002;141:277–9.
130. Cresi F, de Sanctis L, Savino F, Bretto R, Testa A, Silvestro L. Relationship between gastro-oesophageal reflux and gastric activity in newborns assessed by combined intraluminal impedance, pH metry and epigastric impedance. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:361–8.

131. Park H, Clark E, Cullen JJ, Koland JG, Kim MS, Conklin JL. Expression of inducible nitric oxide synthase in the lower esophageal sphincter of the endotoxemic opossum. *J Gastroenterol* 2002;37:1000–4.
132. Cezard JP. Managing gastro-oesophageal reflux disease in children. *Digestion* 2004;69:3–8.
133. Omari TI, Rommel N, Staunton E, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, Dent J, Davidson GP. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *J Pediatr* 2004;145:194–200.
134. Koda YK, Ozaki MJ, Murasca K, Vidolin E. Clinical features and prevalence of gastroesophageal reflux disease in infants attending a pediatric gastroenterology reference service. *Arq Gastroenterol* 2010;47:66–71.
135. Tighe MP, Afzal NA, Bevan A, Beattie RM. Current pharmacological management of gastro-esophageal reflux in children: an evidence-based systematic review. *Paediatr Drugs* 2009;11:185–202.
136. Lightdale JR, Gremse DA. Gastroesophageal Reflux: Management Guidance for the Pediatrician. *Pediatrics* 2013; 131:1684-95.
137. Condino AA, Sondheimer J, Pan Z, Gralla J, Perry D, O'Connor JA. Evaluation of infantile acid and nonacid gastroesophageal reflux using combined pH monitoring and impedance measurement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:16–21.

138. Guimarães EV, Marguet C, Camargos PAM. Treatment of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr (Rio. J)* 2006;82:133–45.
139. Nind G, Chen WH, Protheroe R, Iwakiri K, Fraser R, Young R, Chapman M, Nguyen N, Sifrim D, Rigda R, Holloway RH. Mechanisms of gastroesophageal reflux in critically ill mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 2005;128:600–6.
140. Wilmer A, Tack J, Frans E, Dits H, Vanderschueren S, Gevers A, Bobbaers H. Duodenogastroesophageal reflux and esophageal mucosal injury in mechanically ventilated patients. *Gastroenterology* 1999;116:1293–9.
141. DeLegge MH. Aspiration pneumonia: incidence, mortality, and at-risk populations. *J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:19–24.
142. Ferrer M, Bauer TT, Torres A, Hernández C, Piera C. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. *Ann Intern Med* 1999;130:991–4.
143. Kahrilas P, Pandolfino J. Esophageal motor funcion. En *Gastroenterology*. Yamada T, Alpers D, Kallo A, Al E. Ed Wiley-blackwell. Wesst Sussex, UK 2009: 187–206.
144. Martindale RG, McClave SA, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, Ochoa JB, Napolitano L, Cresci G; American College of Critical Care Medicine; A.S.P.E.N. Board of Directors. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care

Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary. *Crit Care Med* 2009;37:1757–61.

145. Montejo JC, Grau T, Acosta J, Ruiz-Santana S, Planas M, García-De-Lorenzo A, Mesejo A, Cervera M, Sánchez-Alvarez C, Núñez-Ruiz R, López-Martínez J; Nutritional and Metabolic Working Group of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units. Multicenter, prospective, randomized, single-blind study comparing the efficacy and gastrointestinal complications of early jejunal feeding with early gastric feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:796–800.
146. López-Herce J. Gastrointestinal complications in critically ill patients: what differs between adults and children? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009;12:180–5.
147. Fraser RJL, Bryant L. Current and future therapeutic prokinetic therapy to improve enteral feed intolerance in the ICU patient. *Nutr Clin Pract* 2010;25:26–31.
148. Deane AM, Fraser RJ, Chapman MJ. Prokinetic drugs for feed intolerance in critical illness: current and potential therapies. *Crit Care Resusc* 2009;11:132–43.
149. Gomes GF, Pisani JC, Macedo ED, Campos AC. The nasogastric feeding tube as a risk factor for aspiration and aspiration pneumonia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:327–33.
150. Ibáñez J, Peñafiel A, Marsé P, Jordá R, Raurich JM, Mata F. Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using

small-bore nasogastric tubes. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:103–6.

151. Russell GN, Yam PC, Tran J, Innes P, Thomas SD, Berry PD, Fox MA, Fabri BM, Jackson M, Weir WI. Gastroesophageal reflux and tracheobronchial contamination after cardiac surgery: should a nasogastric tube be routine? *Anesth Analg* 1996;83:228–32.
152. Heyland DK, Drover JW, MacDonald S, Novak F, Lam M. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001;29:1495–501.
153. Chen YC, Chou SS, Lin LH, Wu LF. The effect of intermittent nasogastric feeding on preventing aspiration pneumonia in ventilated critically ill patients. *J Nurs Res* 2006;14:167–80.
154. Bonten MJ, Gaillard CA, Van der Hulst R, de Leeuw PW, Van der Geest S, Stobberingh EE, Soeters PB. Intermittent enteral feeding: the influence on respiratory and digestive tract colonization in mechanically ventilated intensive-care-unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:394–9.
155. Wenzl TG. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. *Am J Med* 2003;115:1–165.
156. Rosen R, Nurko S. The importance of multichannel intraluminal impedance in the evaluation of children with persistent respiratory symptoms. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2452–8.

157. Gold BD. Review article: epidemiology and management of gastro-oesophageal reflux in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:22–7.
158. Weigt J, Mönkemüller K, Peitz U, Malfertheiner P. Multichannel intraluminal impedance and pH-metry for investigation of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis* 2007;25:179–82.
159. De la Morena F, Santander Vaquero C, Cantero J, Pérez T, Moreno Otero R. Multichannel intraluminal esophageal impedance: a new frontier in motility. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:86–9.
160. Sifrim D, Castell D, Dent J, Kahrilas PJ. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024–31.
161. Agrawal A, Castell DO. Clinical importance of impedance measurements. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:579–83.
162. Loots CM, Benninga MA, Davidson GP, Omari TI. Addition of pH-impedance monitoring to standard pH monitoring increases the yield of symptom association analysis in infants and children with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2009;154:248–52.
163. Castell DO, Vela M. Combined multichannel intraluminal impedance and pH-metry: an evolving technique to measure type and proximal extent of gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2001;111: 157–59.

164. Schallom M, Tricomi SM, Chang YH, Metheny NA. A pilot study of pepsin in tracheal and oral secretions. *Am J Crit Care* 2013;22:408–11.
165. Potluri S, FriedenberG F, Parkman HP, Chang A, MacNeal R, Manus C, Bromer MQ, Malik A, Fisher RS, Nugent T, Thangada VK, Kueppers F, Miller LS. Comparison of a salivary/sputum pepsin assay with 24-hour esophageal pH monitoring for detection of gastric reflux into the proximal esophagus, oropharynx, and lung. *Dig Dis Sci* 2003;48:1813–7.
166. Samuels TL, Johnston N. Pepsin as a marker of extraesophageal reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:203–8.
167. Metheny NA, Chang YH, Ye JS, Edwards SJ, Defer J, Dahms TE, Stewart BJ, Stone KS, Clouse RE. Pepsin as a marker for pulmonary aspiration. *Am J Crit Care* 2002;11:150–4.
168. Meert KL, Daphtary KM, Metheny NA. Detection of pepsin and glucose in tracheal secretions as indicators of aspiration in mechanically ventilated children. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:19–22.
169. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrandiz J, Martínez G, Mearín F, Mascort JJ, Piqué JM, Ponce J, Sáez M; Centro Cochrane Iberoamericano. Clinical practice guideline on the management of patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:85–110.
170. Wenzl TG, Schneider S, Scheele F, Silny J, Heimann G, Skopnik H. Effects of thickened feeding on gastroesophageal reflux in infants: a placebo-controlled

crossover study using intraluminal impedance. *Pediatrics* 2003;111:355–9.

171. Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. Body position and gastroesophageal reflux in premature neonates: evaluation by combined pH-impedance monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;151:591-6.
172. Oyen N, Markestad T, Skaerven R, Irgens LM, Helweg-Larsen K, Alm B, Norvenius G, Wennergren G. Combined effects of sleeping position and prenatal risk factors in sudden infant death syndrome: the Nordic Epidemiological SIDS Study. *Pediatrics* 1997;100:613–21.
173. Bagucka B, De Schepper J, Peelman M, Van de Maele K, Vandenplas Y. Acid gastro-esophageal reflux in the 10 degrees-reversed-Trendelenburg-position in supine sleeping infants. *Acta Paediatr Taiwan* 1999;40:298–301.
174. Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, Gerson WT, Werlin SL; North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:1–31.
175. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997;112:1798–810.
176. Hassall E, Israel D, Shepherd R, Radke M, Dalväg A, Sköld B, Junghard O, Lundborg P. Omeprazole for treatment of chronic erosive esophagitis in children: a

multicenter study of efficacy, safety, tolerability and dose requirements.
International Pediatric Omeprazole Study Group. *J Pediatr* 2000;137:800–7.

177. Gremse DA. GERD in the pediatric patient: management considerations. *Med Gen Med* 2004;6:13.
178. Karjoo M, Kane R. Omeprazole treatment of children with peptic esophagitis refractory to ranitidine therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:267–71.
179. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, Campanozzi A, Franceschi M, D'Armiento F, Auricchio S. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child* 1993;69:655–9.
180. Di Lorenzo C, Orenstein S. Fundoplication: friend or foe? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:117–24.
181. McClave SA, DeMeo MT, DeLegge MH, DiSario JA, Heyland DK, Maloney JP, Metheny NA, Moore FA, Scolapio JS, Spain DA, Zaloga GP. North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient: consensus statement. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:80–5.
182. Metheny NA, Davis-Jackson J, Stewart BJ. Effectiveness of an aspiration risk-reduction protocol. *Nurs Res* 2010;59:18–25.
183. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRIMS) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110–6.
184. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of

Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29:278–85.

185. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362:192–7.
186. Aarons L. Population pharmacokinetics: theory and practice. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:669–70.
187. Jonsson EN, Karlsson MO. Xpose an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 1999;58:51–64.
188. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN, Jonsson N. PsN-Toolkit- a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed* 2005;79:241–57.
189. Beal SL. Ways to fit a PK model with some data below the quantification limit. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2001;28:481–504.
190. Meibohm B, Läer S, Panetta JC, Barrett JS. Population pharmacokinetic studies in pediatrics: issues in design and analysis. *AAPS J* 2005;7:475–87.
191. Anderson BJ, Holford NHG. Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009;24:25–36.
192. Savic RM, Karlsson MO. Importance of shrinkage in empirical bayes estimates

for diagnostics: problems and solutions. *AAPS J* 2009;11:558–69.

193. Efron B. Bootstrap methods: another look at the jackknife. *Ann Stat* 1979;7:1–26.
194. Yano Y, Beal SL, Sheiner LB. Evaluating pharmacokinetic-pharmacodynamic models using the posterior predictive check. *J Pharmacokinet Biopharm* 2001;28:171–92.
195. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:453–8.
196. Uno T, Niioka T, Hayakari M, Yasui-Furukori N, Sugawara K, Tateishi T. Absolute bioavailability and metabolism of omeprazole in relation to CYP2C19 genotypes following single intravenous and oral administrations. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:143–9.
197. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, Farrell CA, Proulx F, Lacroix J. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics* 1998;102:933–8.
198. Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, Guyatt GH, Meade MO, Heyland DK, Kirby A, Tryba M; Canadian Critical Care Trials Group. The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care* 2001;5:368–75.
199. Reveiz L, Guerrero-Lozano R, Camacho A, Yara L, Mosquera PA. Stress ulcer,

- gastritis, and gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill pediatric patients: a systematic review. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:124–32.
200. Levy MJ, Seelig CB, Robinson NJ, Ranney JE. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42:1255-9.
 201. Azevedo JR, Soares MG, Silva G, Palacio G. Prevention of stress ulcer bleeding in high risk patients: comparison of three drugs. *Crit Care Med* 1999;27:145.
 202. Jansen JB, Lundborg P, Baak LC, Greve J, Ohman M, Stöver C, Röhss K, Lamers CB. Effect of single and repeated intravenous doses of omeprazole on pentagastrin stimulated gastric acid secretion and pharmacokinetics in man. *Gut* 1988;29:75–80.
 203. Molero R, Sacristán de Lama MP, Mangués Bafalluy I, Socías Manzano MS, Piñeiro Corrales G. Utilización terapéutica del Omeprazol. *Farm Hosp* 1997;21:243–56.
 204. Udd M, Töyry J, Miettinen P, Vanninen E, Mustonen H, Julkunen R. The effect of regular and high doses of omeprazole on the intragastric acidity in patients with bleeding peptic ulcer treated endoscopically: a clinical trial with continuous intragastric pH monitoring. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1351–6.
 205. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:528–34.

206. Carcelen J, Barroso C, Fabrega C, Feal B, Gallego V, Hidalgo E, Pozas del Río MT, Revert Molina-Niñirola A, Valverde Molina E, Wood Wood MA. Grupo Español de Farmacia Pediátrica. SEFH. Inhibidores de la bomba de protones en pediatría. *Farm Hosp* 2005;29:43–54.
207. Solana MJ, López-Herce J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in critically ill paediatric patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66:323–30.
208. Sakurai Y, Hirayama M, Hashimoto M, Tanaka T, Hasegawa S, Irie S, Ashida K, Kayano Y, Taguchi M, Hashimoto Y. Population pharmacokinetics and proton pump inhibitory effects of intravenous lansoprazole in healthy Japanese males. *Biol Pharm Bull* 2007;30:2238–43.
209. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Lagerström PO, Lundborg P, Skånberg I. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:557–63.
210. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157–67.
211. Takahashi H, Ishikawa S, Nomoto S, Nishigaki Y, Ando F, Kashima T, Kimura S, Kanamori M, Echizen H. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin enantiomers in Japanese children. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:541–55.
212. Leeder JS, Kearns GL. Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice.

Pediatr Clin North Am 1997;44:55–77.

213. Israel DM, Hassall E. Omeprazole and other proton pump inhibitors: pharmacology, efficacy, and safety, with special reference to use in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:568–79.
214. Lugo RA, Harrison AM, Cash J, Sweeley J, Vernon DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ranitidine in critically ill children. *Crit Care Med* 2001;29:759–64.
215. Madani S, Kauffman R, Simpson P, Lehr VT, Lai ML, Sarniak A, Tolia V. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of famotidine and ranitidine in critically ill children. *J Clin Pharmacol* 2013 Oct 30 .
216. Hawwa AF, Westwood PM, Collier PS, Millership JS, Yakkundi S, Thurley G, Shields MD, Nunn AJ, Halliday HL, McElnay JC. Prophylactic ranitidine treatment in critically ill children--a population pharmacokinetic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75:1265–76.
217. Kearns GL, Blumer J, Schexnayder S, James LP, Adcock KG, Reed MD, Daniel JF, Gaedigk A, Paul J. Single-dose pharmacokinetics of oral and intravenous pantoprazole in children and adolescents. *J Clin Pharmacol* 2008;48:1356–65.
218. Freston JW, Pilmer BL, Chiu Y-L, Wang Q, Stolle JC, Griffin JS, Lee CQ. Evaluation of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1111–22.

219. Howden CW, Metz DC, Hunt B, Vakily M, Kukulka M, Amer F, Samra N. Dose-response evaluation of the antisecretory effect of continuous infusion intravenous lansoprazole regimens over 48 h. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:975–84.
220. Cederberg C, Andersson T, Skånberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;166:33–40.
221. Peters HP. *Physiological Correlates of Size*. Ed Cambridge university press. Cambridge 1983:48–53. Capítulo 4.
222. Rodighiero V. Effects of liver disease on pharmacokinetics. An update. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:399–431
223. Klotz U. Pharmacokinetic considerations in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:243–70.
224. Renton KW. Regulation of drug metabolism and disposition during inflammation and infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:629–40.
225. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, Frye RF, Kaplan SS, Sasser H, Burckart GJ. Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003;29:980–4.
226. Andersson T, Regårdh CG. Pharmacokinetics of Omeprazole and Metabolites Following Single Intravenous and Oral Doses of 40 and 80mg. *Drug Invest* 1990; 2: 255-263
227. Howden CW. Clinical pharmacology of omeprazole. *Clin Pharmacokinet*

- 1991;20:38–49.
228. Andersen J, Ström M, Naesdal J, Leire K, Walan A. Intravenous omeprazole: effect of a loading dose on 24-h intragastric pH. *Aliment Pharmacol Ther* 1990;4:65–72.
229. Gil-Vernet J, Boix-Ochoa J. Valor Clínico de la pH-metría intraesofágica en pediatría. *An Esp Pediatr* 1984;21:125–31.
230. Vandenplas Y, Sacré-Smits L. Continuous 24-hour esophageal pH monitoring in 285 asymptomatic infants 0-15 months old. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:220–4.
231. Ruiz de León A, Pérez de la Serna JA. Impedancia intraluminal multicanal asociada a pHmetría en el estudio de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:67–70.
232. Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudoux P, Artigue F, Chaput U, Mion F, Caillol F, Verin E, Bommelaer G, Ducrotté P, Galmiche JP, Sifrim D. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:1011–21.
233. Shay S, Tutuian R, Sifrim D, Vela M, Wise J, Balaji N, Zhang X, Adhami T, Murray J, Peters J, Castell D. Twenty-four hour ambulatory simultaneous impedance and pH monitoring: a multicenter report of normal values from 60 healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1037–43.

234. Abdel-Gawad TA, El-Hodhod MA, Ibrahim HM, Michael YW. Gastroesophageal reflux in mechanically ventilated pediatric patients and its relation to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2009;13:164.
235. Francavilla R, Magistà AM, Bucci N, Villirillo A, Boscarelli G, Mappa L, Leone G, Fico S, Castellaneta S, Indrio F, Lionetti E, Moramarco F, Cavallo L. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:154–60.
236. Woodley FW, Mousa H. Acid gastroesophageal reflux reports in infants: a comparison of esophageal pH monitoring and multichannel intraluminal impedance measurements. *Dig Dis Sci* 2006;51:1910–6.
237. Vela MF, Camacho-Lobato L, Srinivasan R, Tutuian R, Katz PO, Castell DO. Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology* 2001;120:1599–606.
238. Gentilello L, Croce M, Cortes V, Palter M, Gomez G, Civetta J. Improved gastric pH control in trauma patients using in-situ monitoring. *Crit Care Med* 1990;18:215.
239. More DG, Boutagy J, Shenfield GM. pH testing paper for measurement of intragastric acidity: an assessment. *Anaesth Intensive Care* 1983;11:147–50.
240. Beisvag V, Falck G, Loennechen JP, Qvigstad G, Jynge P, Skomedal T, Osnes JB, Sandvik AK, Ellingsen Ø. Identification and regulation of the gastric H⁺/K⁺-

ATPase in the rat heart. *Acta Physiol Scand* 2003;179:251–62.

241. McCabe RD, Young DB. Evidence of a K(+)-H(+)-ATPase in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1992;262:1955–8.
242. Rhoden KJ, Tallini G, Douglas JS. H⁺-K⁺ ATPase inhibitors cause relaxation of guinea pig and human airway smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;276:897–903.
243. Nagashima R, Tsuda Y, Maruyama T, Kanaya S, Fujino T, Niho Y. Possible evidence for transmembrane K⁺-H⁺ exchange system in guinea pig myocardium. *Jpn Heart J* 1999;40:351–64.
244. Zinchuk VS, Kobayashi T, Garcia del Saz E, Seguchi H. Biochemical properties and cytochemical localization of ouabain-insensitive, potassium-dependent p-nitrophenylphosphatase activity in rat atrial myocytes. *J Histochem Cytochem* 1997;45:177–87.
245. Yenisehirli A, Onur R. Positive inotropic and negative chronotropic effects of proton pump inhibitors in isolated rat atrium. *Eur J Pharmacol* 2005;519:259–66.
246. Kelicen P, Pekiner C, Sarioğlu Y, Uma S. Omeprazole-induced relaxation in rat aorta is partly dependent on endothelium. *Pharmacol Res* 2002;46:321–3.
247. Naseri E, Yenisehirli A. Proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole induce relaxation of isolated human arteries. *Eur J Pharmacol* 2006;531:226–31.
248. Yenisehirli A, Naseri E. Omeprazole, lansoprazole and pantoprazole had no

- effect on blood pressure and electrocardiogram of anesthetized rat. *Pharmacol Res* 2008;58:65–71.
249. Bourlioux P, Koletzko B, Guarner F, Braesco V. The intestine and its microflora are partners for the protection of the host: report on the Danone Symposium “The Intelligent Intestine,” held in Paris, June 14, 2002. *Am J Clin Nutr* 2003;78:675–83.
250. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361:512–9.
251. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ* 2004;171:33–8.
252. Vannier E, Dinarello CA. Histamine enhances interleukin (IL)-1-induced IL-6 gene expression and protein synthesis via H₂ receptors in peripheral blood mononuclear cells. *J Biol Chem* 1994;269:9952–6.
253. Holt TL, Coombes ID, Pillans PI, Scott IA. Neutropenia associated with omeprazole. *Med J Aust* 1999;170:141–2.
254. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R. Guidelines for preventing health-care--associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1–36.
255. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG. Diagnosis of nosocomial

bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981;80:254–8.

256. Miano TA, Reichert MG, Houle TT, MacGregor DA, Kincaid EH, Bowton DL. Nosocomial pneumonia risk and stress ulcer prophylaxis: a comparison of pantoprazole vs ranitidine in cardiothoracic surgery patients. *Chest* 2009;136:440–7.
257. Bigham MT, Amato R, Bondurant P, Fridriksson J, Krawczeski CD, Raake J, Ryckman S, Schwartz S, Shaw J, Wells D, Brill R. Ventilator-associated pneumonia in the pediatric intensive care unit: characterizing the problem and implementing a sustainable solution. *J Pediatr* 2009;154:582–587.
258. Elward AM, Warren DK, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in pediatric intensive care unit patients: risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2002;109:758–64.
259. Bustinza A, Solana MJ, Padilla B, López-Herce J, Santiago MJ, Marin M. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease in a pediatric intensive care unit in Madrid. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009;30:199–201.
260. Aseeri M, Schroeder T, Kramer J, Zackula R. Gastric acid suppression by proton pump inhibitors as a risk factor for *clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2308–13.
261. Wright MJ, Proctor DD, Insogna KL, Kerstetter JE. Proton pump-inhibiting drugs, calcium homeostasis, and bone health. *Nutr Rev* 2008;66:103–8.
262. Williams C, McColl KE. Review article: proton pump inhibitors and bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:3–10.

ANEXO 1. PUBLICACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio ha dado lugar a la siguientes publicaciones:

1. Solana MJ, López-Herce J. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in critically ill children. Revisión. EJCP 2010; 66:323-30.
2. Solana MJ, López-Herce J, Sánchez C et al. Comparison of continuous pH-meter and intermittent pH paper monitoring of gastric pH in critically ill children. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24:33-6.
3. Solana MJ, López Herce J, Sánchez A et al. 0.5 mg/kg versus 1 mg/kg of intravenous omeprazole for the prophylaxis of gastrointestinal bleeding in critically ill children: a randomized study. J Pediatr 2013; 162:776-82
4. Solana M J, López Herce J, Botrán M et al. Hemodynamic effects of intravenous omeprazole in critically ill children. An Pediatr (Barc) 2013;78;167-239.
5. Solana García MJ, López-Herce J, Sánchez C. Gastroesophageal Reflux in Critically Ill Children: A Review. ISRN Gastroenterology 2013;1-8.
6. Solana MJ, Sánchez C, López Herce J et al. Multichannel intraluminal impedance to study gastroesophageal refluxin mechanically ventilated children in the first 48 h after PICU admission. Nutrition 2013;29;972-8.
7. Solana MJ, Colom H, López-Herce J et al. Population Pharmacokinetics of Omeprazole in Critically Ill Pediatric Patients. Ther Drug Monit. 2013 Dec 20.